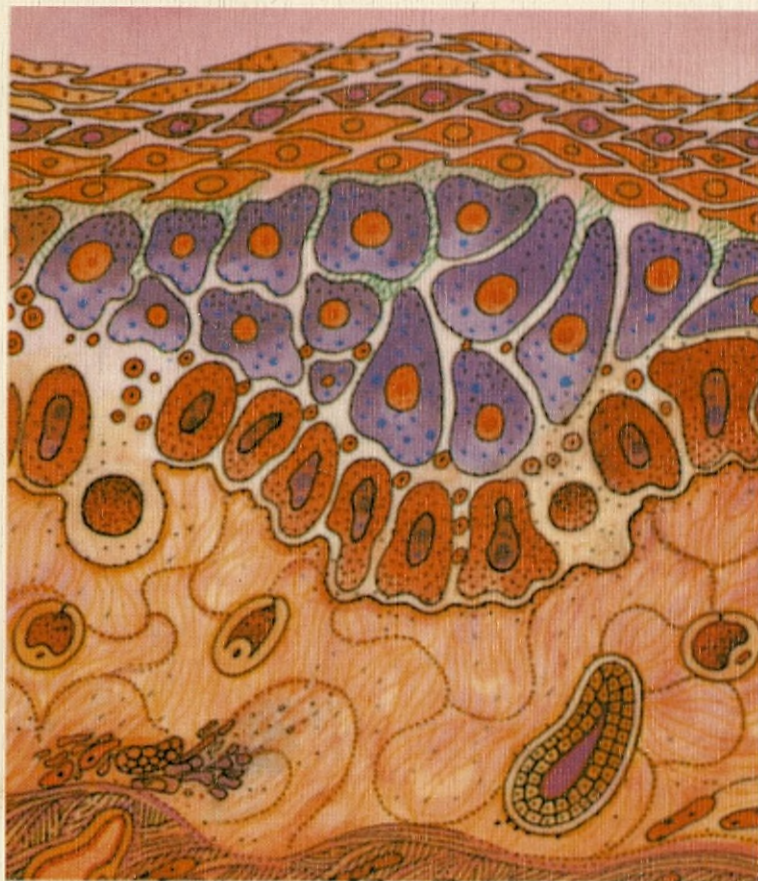


José Manuel FERNANDEZ VOZMEDIANO



# LA DERMATITIS ATOPICA

SERVICIO DE PUBLICACIONES DE LA  
UNIVERSIDAD DE CADIZ







117+2

JOSE MANUEL FERNANDEZ VOZMEDIANO

# LA DERMATITIS ATOPICA



UNIVERSIDAD DE CÁDIZ



3702930781

SERVICIO DE PUBLICACION  
UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

3201  
06  
FER

X



© José Manuel Fernández Vozmediano  
Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz  
I.S.B.N. 84-404-2496-5  
Depósito Legal: CA-593/88

---

Imprime: Jiménez-Mena, artes gráficas, editorial.  
Polígono Industrial Zona Franca. Cádiz.

Printed in Spain

*A Charo, José Manuel e Inesita por tantas horas de paciente espera y sacrificio.*

*A José A. Fernández Contioso, mi padre, por haberme inculcado con su ejemplo y dedicación el amor a la Dermatología y el respeto a los enfermos.*





*«Yo considero al Hospital sólo como el  
vestibulo de la Medicina Científica,  
como el primer campo de observación  
en que debe entrar el médico; pero el  
verdadero santuario de la Medicina  
Científica es el Laboratorio».*

CLAUDE BERNARD





## PROLOGO

*José Manuel Fernández Vozmediano realiza en este libro una revisión profunda del tema de la dermatitis atópica recopilando 553 citas bibliográficas sobre este proceso o temas afines. Dicha recopilación ya constituye un valioso trabajo para todo aquél que quiera investigar sobre esta apasionante e inquietante enfermedad que aún queda abierta a la investigación de los estudiosos de hoy.*

*El presente libro parte de los trabajos realizados por el Dr. Fernández Vozmediano en los últimos años y que fueron plasmados primero en su Tesis de Licenciatura (1981) y posteriormente en su Tesis Doctoral (1985), así como en numerosos trabajos.*

*En esta obra se estudian los aspectos fundamentales de la afección tales como:*

*Concepto, Sinopsis histórica, Epidemiología, Prevención y Predicción, Genética y Herencia, Aspectos fisiológicos y farmacológicos (factor psíquico, acetilcolina, catecolamina, prostaglandinas, quininas, ácido nicotínico, AMP cíclico, adenil ciclase, histamina, complemento), Inmunología e Inmunopatología (alergia reagínica, inmunidad de base celular, reactividad tuberculínica, respuesta a mitógenos, poblaciones linfoides, inmunidad humoral, IgE, etc.), Aspectos clínicos generales, Histopatología, Diagnóstico y tratamiento.*

*La completa revisión del tema, que abarca desde los aspectos clásicos de la dermatitis atópica hasta las últimas investigaciones realizadas en todo el mundo hace que el libro del Dr. Fernández Vozmediano, activo colaborador de la Cátedra de Dermatología de Cádiz, deberá tenerse presente como referencia en los futuros trabajos sobre esta afección.*

Joaquín CALAP CALATAYUD

Catedrático de Dermatología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cádiz





*La Dermatitis Atópica, manifestación cutánea de la atopia, es uno de los procesos dermatológicos que en el momento actual están llenando más páginas en casi todas las revistas nacionales e internacionales, y sobre el que se han escrito varios libros. Ello no es más que una certificación de lo dificultoso que es entender este proceso desde el punto de vista fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico. Todo lo anterior conlleva a que se estén investigando posibilidades etiopatogénicas, diagnósticas y terapéuticas y que los resultados queden plasmados en trabajos de investigación, Tesis de Licenciatura, Tesis Doctorales e incluso Monografías.*

*Lo que el Dr. D. José Manuel Fernández Vozmediano realiza en esta ocasión significa el apoyo a todo lo que anteriormente he comentado. El Dr. Fernández Vozmediano ha sido un estudioso del tema de la Dermatitis Atópica desde que su maestro, el Prof. Ocaña, le encargó se hiciera cargo de los pacientes con esta problemática, realizando sus Tesis de Licenciatura y Doctoral y hoy esta Monografía, que viene a suponer el compendio del esfuerzo de varios años.*

*De fácil lectura y dividida en unos lógicos capítulos, donde debe destacarse el de «Inmunología e Inmunopatología» y el de «Aspectos clínicos», en el que hace un minucioso estudio de las formas atípicas de la Dermatitis Atópica y también de la importancia de los Atópenos alimenticios y respiratorios, esta Monografía sobre «DERMATITIS ATOPICA» cumple todos los objetivos que debió marcarse su autor, demostrándose así, una vez más, algunas de las características fundamentales del Dr. F. Vozmediano: su constancia, tenacidad y capacidad de trabajo.*

Francisco CAMACHO MARTINEZ  
Catedrático de Dermatología  
Médico-Quirúrgica y Venereología



*En 1978 el Prof. Ocaña Sierra, entonces catedrático de Dermatología de Cádiz, me encomendaba como tema de Tesis de Licenciatura la Dermatitis Atópica (DA). Desde entonces mi curiosidad por esta particular dermatosis ha ido en aumento. Sobre ella realicé también mi Tesis Doctoral y he continuado revisando las publicaciones relacionadas con esta enfermedad, que han ido llegando a mi poder.*

*Creo que, como a todos, este proceso me ha dado muchas satisfacciones y no pocos fracasos. En bastantes ocasiones hemos preferido tratar a los padres más que a los propios pacientes. Igualmente hemos ensayado todos o casi todos los tratamientos descritos y en contadas excepciones hemos tenido un éxito que merezca la pena tenerlo presente. Hemos sufrido, en suma, los vientos favorables y desfavorables de esta peculiar manifestación cutánea de la atopia.*

*La idea de publicar esta recopilación actualizada de conocimientos sobre la DA fue surgiendo y tomando auténtica forma a partir de la enorme cantidad de publicaciones que se venían efectuando en los últimos años, con conclusiones a veces totalmente contrapuestas. Fueron realmente los compañeros que más han colaborado conmigo últimamente, los que me estimularon a ello. Por tanto es obligado agradecer las contribuciones que he recibido de ellos, sin las cuales no hubiese podido llevar a cabo esta obra. Así Nuria Alonso Blasi trabajadora infatigable y colaboradora entusiasta, me ayudó de forma inestimable en las traducciones de los diversos artículos y Miguel Angel Romero Cabrera, extraordinario compañero y mejor amigo, lo hizo en la selección de pacientes durante estos años.*

*Por último agradecer las enseñanzas recibidas de mi maestro el Prof. Juan Ocaña Sierra, de Jesús Lasanta Villar, Prof. Titular de nuestra Cátedra y director de mi Tesis Doctoral y del actual catedrático de Cádiz Joaquín Calap Calatayud.*

*José Manuel FERNANDEZ VOZMEDIANO*







## INDICE

	Página
PROLOGO.....	9
Capítulo 1.- INTRODUCCION	
Introducción .....	21
Capítulo 2.- CONCEPTO. SINOPSIS HISTORICA	
Concepto .....	25
Sinopsis Histórica .....	26
Capítulo 3.- EPIDEMIOLOGIA, PREVENCION, PRONOSTICO Y PRE- DICCION	
Epidemiología, prevención, pronóstico y predicción .....	27
Factores desencadenantes o agravantes .....	32
Capítulo 4.- GENETICA Y HERENCIA	
Genética y Herencia.....	33
Capítulo 5.- ETIOPATOGENIA	
Teorías a cerca de la patogenia de la Dermatitis Atópica.....	39
1. Bloqueo beta-adrenérgico de SZENTIVANYI .....	40
2. Secuencia hipotética de PARISH y CHAMPION .....	43
Concepto actual de la Atopia.....	46
Capítulo 6.- ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS	
Trastornos vasculares, sudorales y sebáceos .....	51
A) Reacciones vasculares anormales .....	51
1. Dermografismo blanco .....	51
2. Palidez facial .....	52
3. Blanqueamiento retardado a los agentes colinérgicos ..	52
B) Trastornos de la sudoración.....	54
C) Trastornos de la secreción sebácea .....	54
Factor psíquico .....	55

	Página
Acetil colina.....	55
Catecolaminas .....	56
Prostaglandinas .....	57
Quininas .....	57
Acido nicotínico .....	58
Adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y Adenil ciclase .....	58
Histamina .....	64
Complemento .....	70
Otros aspectos .....	73
<b>Capítulo 7.- INMUNOLOGIA E INMUNOPATOLOGIA</b>	
La respuesta inmune .....	75
Poblaciones linfoides.....	77
Subpoblaciones linfocitarias T y B. Marcadores de superficie ..	79
Cooperación de linfocitos T y B.....	81
Cooperación T y B en la producción de IgE en los sistemas hu- manos.....	86
Relación entre Alergia Reagínica y Dermatitis Atópica .....	89
Inmunidad en la Dermatitis Atópica.....	89
Susceptibilidad a infecciones: Reactividad Tuberculínica .....	99
Respuesta frente a diferentes mitógeno .....	102
Interacciones Inmunocelulares: Linfocitos Supresores y Activi- dad T supresora .....	105
Otros defectos funcionales celulares.....	107
Inmunidad Humoral: IgE .....	111
Otras inmunoglobulinas .....	124
<b>Capítulo 8.- ASPECTOS CLINICOS</b>	
Cuadro clínico .....	134
Estigmas asociados.....	138
Complicaciones .....	140
Manifestaciones no alérgicas .....	142
La Dermatitis Atópica como expresión cutánea de una enfer- medad sistémica.....	144
A) Inmunodeficiencias .....	145
B) Procesos metabólicos .....	146
C) Enfermedades genéticas.....	146
D) Diversos procesos que cursan con erupción eczematosa similar a la Dermatitis Atópica.....	147
Formas atípicas de la Dermatitis Atópica .....	147
1. Queilitis descamativa.....	148
2. Pitiriasis Alba.....	148



	Página
3. Pustulosis atópicas palmoplantares recidivantes . . . . .	149
4. Eczema de manos . . . . .	149
5. Dishidrosis . . . . .	149
6. Pulpitis digital crónica . . . . .	150
7. Eczema numular . . . . .	150
8. Prurigo simple . . . . .	150
9. Neurodermitis crónica circunscrita . . . . .	151
10. Liquenificación gigante . . . . .	151
11. Prurigo nodular . . . . .	151
12. Otras asociaciones . . . . .	152
Localización topográfica más frecuente . . . . .	153
Importancia de la Alergia Alimentaria en la Patogenia de la Dermatitis Atópica . . . . .	154
Exploración de la alergia alimentaria en la Dermatitis Atópica . .	161
Asma, polvo de la casa, pelo de animales, estrato córneo . . . . .	167
Dermatitis por contacto. Fotoalergia . . . . .	171
<b>Capítulo 9.– HISTOPATOLOGIA</b>	
Histopatología . . . . .	175
<b>Capítulo 10.– DIAGNOSTICO. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL</b>	
Criterios diagnósticos . . . . .	179
Consideraciones generales . . . . .	182
Diagnóstico: Protocolo de estudio . . . . .	186
Diferencias entre Atopia típica y Atopia frustré . . . . .	187
Diagnóstico diferencial . . . . .	187
<b>Capítulo 11.– TRATAMIENTO</b>	
Corrección del posible defecto de la inmunidad celular . . . . .	191
Evitar el contacto con un posible alérgeno desencadenante . . .	192
Inhibir la liberación de mediadores de las células cebadas a ni- vel de la piel . . . . .	192
Acción sobre el bloqueo beta-adrenérgico . . . . .	193
Acción sobre los mediadores químicos ya liberados . . . . .	194
Medidas generales . . . . .	195
Otras medidas terapéuticas . . . . .	197
Esquema de tratamiento de la Dermatitis Atópica . . . . .	198
Identificación y tratamiento del niño con Dermatitis Atópica . .	200
<b>ANEXOS</b>	
Cuidados especiales en los pacientes atópicos . . . . .	201
Preparación de una habitación libre de polvo . . . . .	203
<b>BIBLIOGRAFIA</b> . . . . .	205



## PALABRAS CLAVE

Ac	=	Anticuerpo
Ach	=	Acetil Colina
Ag	=	Antígeno
AMPc	=	Adenosín Monofosfato cíclico
AS	=	Autologus Serum
ATP	=	Adenosín Trifosfato
CCAD	=	Citotoxicidad de base celular anticuerpo-dependiente
Con A	=	Concavalina A
DA	=	Dermatitis Atópica
DCA	=	Dermatitis por Contacto Alérgica
DCI	=	Dermatitis por Contacto Irritativa
DNA	=	Acido Desoxi-ribo-nucleico
DNCB	=	Dinitroclorobenzeno
EFA	=	Factor estimulador de alergia
ERA	=	Enfermedad Respiratoria Atópica
FCS	=	Foetal Calf Serum (suero de feto de ternera)
HLA	=	Antígeno de Histocompatibilidad
IMC	=	Inmunidad Mediada por Células
Ig	=	Inmunoglobulina
LES	=	Lupus Eritematoso Sistémico
MIF	=	Factor Inhibidor de la Migración de los Macrófagos
NE	=	Noradrenalina o Norepinefrina
PGE <sub>1</sub>	=	Prostaglandina E <sub>1</sub>
PHA	=	Fitohemaglutinina
P-K	=	Praustnitz-Küstner
Pm	=	Peso Molecular
PPD	=	Tuberculina



PPD	=	Parafenilendiamina
PWM	=	Mitógeno del veneno de roble
RAST	=	Radioalergosorbencia Test
RI	=	Respuesta Inmune
RT	=	Reacción Tuberculínica
SFA	=	Factor supresor de alergia
SK-SD	=	Estreptoquinasa-Estreptodornasa
SNC	=	Sistema Nervioso Central
SRBC	=	Serie Roja de sangre de carnero
SRL	=	Sustancias de Liberación Lenta

## Capítulo 1

# INTRODUCCION

La DA es un proceso genuinamente dermatológico, de amplia sinonimia, etiopatogenia compleja y difícil tratamiento (115). Clínicamente presenta un síntoma constante e invariable en cualquiera de sus fases evolutivas: el prurito. Tan es así que si no hay picor, para muchos autores debe rechazarse en principio el diagnóstico de DA.

Aunque el proceso ha sido denominado de múltiples formas, actualmente se prefiere hablar de DERMATITIS ATOPICA y no de eczema constitucional, ya que:

1. No siempre existen cambios eczematosos que justifiquen ese término.
2. El proceso puede aparecer por vez primera en la edad adulta sin antecedentes previos, a pesar de que lo más frecuente es que sea continuación de la fase infantil.

Utilizamos el término «ATOPICO», que significa raro o extraño, introducido por COCA y COOKE en 1923 (77), para definir un síndrome formado por ASMA BRONQUIAL REAGINICA, RINITIS VASOMOTORA o FIEBRE DEL HENO y una DERMATITIS seca, áspera al tacto, de localización preferentemente flexural y fuertemente pruriginosa. Este síndrome atópico, tiene un origen hereditario. Inicialmente sólo se describió la asociación entre la afectación cutánea, asma bronquial y rinitis vasomotora, constituyendo la conocida triada sintomática típica de esta enfermedad; sin embargo se ha asociado posteriormente con otros síntomas tales como URTICARIA ATOPICA y JAQUECA, sin que implique ello que sean procesos netamente atópicos.

El proceso es médica, social y económicamente importante por:

1. El absentismo laboral que ocasionan sus frecuentes recaídas.
2. La incapacidad para ocupar determinados puestos de trabajo.
3. El gran impacto psíquico que crea tanto a nivel personal como fami-

liar, determinando alteraciones de la estabilidad emocional, social e incluso sexual.

Aunque se creía exclusivo de la especie humana, se han detectado signos de atopía en animales tales como el caballo, el perro o la morsa.

Las influencias ambientales y estacionales son evidentes en la mayoría de los casos. Así en nuestro estudio, hemos observado que los pacientes mejoran e incluso se blanquean en verano, especialmente con las exposiciones al agua de mar y al sol. Suelen permanecer estabilizados en el invierno, presentando recaídas, a veces fuertes y rebeldes, durante la primavera y el otoño. Procede resaltar la manifiesta intolerancia de estos pacientes al contacto íntimo con ropas ásperas, fibras sintéticas y especialmente la lana.

La DA constituye en el momento actual, uno de los procesos más aptos para la investigación. La mayoría de los autores encuentran en estos pacientes:

- a) Hiporreactividad a diversos antígenos intraepidérmicos.
- b) Déficit de linfocitos T.
- c) Aumento de la concentración sérica de IgE.

Sin embargo al analizar los resultados de las diferentes investigaciones realizadas, se observan grandes diferencias. Con cierta frecuencia se ha detectado:

- 1. Aumento de los eosinófilos, sin parasitosis asociada.
- 2. Niveles séricos elevados de IgG y sobre todo de IgE.
- 3. Disminución de la IgA y de células T.
- 4. No hay cambios en las células B.

Existen dos teorías con vigencia actual:

## **I. TEORIA DE PARISH Y CHAMPION (363) (364):**

Considera la existencia de un defecto inmunológico de los linfocitos T supresores, lo cual sería responsable del aumento de la tasa de IgE circulante y de la producción de reaginas específicas. Es decir, estos autores estiman que el defecto básico se halla a nivel del linfocito T en su función reguladora o frenadora sobre el B. Las lesiones cutáneas se producirían entonces por la unión de estas reaginas con sus antígenos correspondientes, en muchos casos desconocidos, con la consiguiente liberación de los mediadores químicos. Pero entre éstos últimos no hay ninguno, al menos que conozcamos hoy día, que sea capaz de producir las lesiones características de la DA. Tan sólo la histamina tiene el poder de inducir un prurito tan intenso como el que se produce en la DA.



## II. TEORIA DE SZENTIVANYI (182):

Se basa en una serie de observaciones antiguas, tales como:

- a) Existencia de un umbral disminuido para el prurito.
- b) Evidencia del dermatismo blanco.
- c) Respuesta de blanqueamiento retardado frente a los agentes colinérgicos: responden con excesiva vasoconstricción a la acetilcolina, metacolina y ésteres del ácido nicotínico.
- d) Sensibilidad exagerada de las glándulas sudoríparas a la acetilcolina.

En todo lo expuesto se basó SZENTIVANYI para idear su teoría del bloqueo beta-adrenérgico: hay una disminución de la respuesta de las células diana a estímulos beta-adrenérgicos.

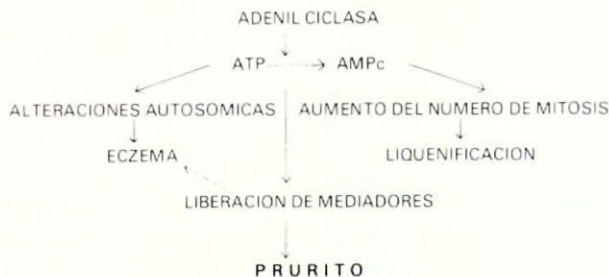
Posteriormente se demostró que había una inhibición de mitosis en células epidérmicas con estímulos beta-adrenérgicos y aumento del nivel de AMPc.

REED (408) basándose en ello, añade catecolaminas a la piel de sujetos sanos en los que detectó una inhibición de la síntesis y en sujetos enfermos, tanto en piel afectada como en la aparentemente normal, no observando esa inhibición. Además en la piel afectada no hay déficit del AMPc, por lo que a ese nivel no hay defecto de la acción de los agentes adrenérgicos. Tampoco hay alteración de otras enzimas como la fosfodiesterasa y la proteinquinasa. Por lo tanto parece que el posible bloqueo beta-adrenérgico sea anterior a la adenil ciclasa. SZENTIVANYI (483) ha modificado su teoría: no sólo hay un bloqueo beta-adrenérgico sino que también existe un aumento de los adrenoreceptores beta.

Ambas teorías pueden estar interrelacionadas:

1. La disminución de la actividad adrenérgica puede ser la causa del aumento de la IgE si aceptamos que actúe modulando una etapa de la producción de IgE.

2. El punto común también puede ser el nivel de actuación de la adenil ciclasa:



En los sueros de pacientes atópicos, se han encontrado interferencias en las respuestas adrenérgicas de las células normales (408). Aunque no existe seguridad absoluta, algunos han sugerido la existencia de un *factor del suero atópico*, responsable de las respuestas anormales del AMPc frente a los antagonistas beta-adrenérgicos en los polimorfonucleares y linfocitos. Ese factor bien podría ser la histamina, a través de los receptores  $H_2$ .

Es un hecho demostrado que:

a) Altas concentraciones de histamina inhiben la liberación de enzimas lisosómicas y la quimiotaxis de los neutrófilos humanos.

b) También inhibe varios efectos de la función linfocitaria en animales de experimentación:

- Actividad citolítica de los linfocitos T del ratón.
- Producción de MIF por los linfocitos del cobaya.
- Respuesta mitógena de los linfocitos T tanto del ratón como del cobaya.

c) En el cobaya además inhibe in vivo la respuesta de hipersensibilidad retardada.

Probablemente estos efectos se ejercen aumentando los niveles de AMPc en los linfocitos como se ha demostrado que ocurre en los leucocitos humanos periféricos.



## Capítulo 2

# CONCEPTO. SINOPSIS HISTORICA

### CONCEPTO

La DA es la manifestación cutánea del síndrome atópico, descrito por COCA y COOKE en 1923 (77), afección genéticamente condicionada con tendencia a la formación de Ac reagínicos (IgE) y gran susceptibilidad para padecer procesos tales como asma bronquial y rinitis vasomotora o fiebre del heno, también mediados por la IgE, así como un tipo peculiar de dermatitis que consiste en un proceso inflamatorio de la piel, de evolución crónica, tendencia a la recidiva y numerosas alteraciones farmacológicas e inmunológicas (116). En la DA no está claro el papel que desempeña la IgE, pero en la actualidad se considera que su elevación sérica es una manifestación más de las alteraciones que existen en los mecanismos de regulación inmunológica, dado que hay defectos en la inmunidad de base celular que experimentan, y remisión de la enfermedad. También hay otros procesos asociados a la atopia.

En los pacientes atópicos existe tendencia a formar Ac reagínicos, pero actualmente se acepta que estos Ac no son la causa primaria del proceso. Se cree que el cuadro clínico es la consecuencia de la confluencia de varios factores congénitos, ambientales, alérgicos y no alérgicos, de los que desconocemos su importancia relativa individual, así como la posibilidad de que la enfermedad pueda deberse a un factor único.

Los atópicos suelen responder a las pruebas cutáneas con Ag habituales, con la formación de habones anafilácticos e irritaciones. Presentan además una hipersensibilidad manifiesta a los agentes colinérgicos y alfa-adrenérgicos, lo que podría estar relacionado con anomalías en la regulación del nucleótido cíclico. Recientemente se han descrito anormalidades en la actividad de la enzima AMPc-fosfodiesterasa, lo cual podría contribuir a clarificar la patogenia y el tratamiento del proceso atópico. Sin embargo los tratamientos que habitualmente controlan los procesos anafilácticos no lo hacen por lo general en los cuadros atópicos.

Sabemos que los trastornos cutáneos anafilácticos asociados a una sensibilidad mediada por IgE, son urticarias. Por el contrario los cambios cutáneos de la DA están relacionados con la hipersensibilidad retardada que consiste básicamente en alteraciones eczematosas. Por tanto es posible que la DA, más que una alergia a un Ag exógeno, sea la consecuencia de un defecto endógeno heredado.

## SINOPSIS HISTORICA

La primera descripción precisa de la enfermedad corresponde probablemente a VON HEBRA, que en 1844 ya insistía en la distribución flexural de las lesiones y en el prurito intenso que refieren los pacientes. Con posterioridad, BROCCO y JAQUET, en 1891 la denominaron «Neurodermitis Localizada» y «Diseminada» respectivamente, términos imprecisos y que sin embargo fueron utilizados durante muchos años por diferentes autores para referirse a este proceso. Incluso JAQUET afirmaba algo que aún permanece vigente para muchos: el *primus movens* de la DA no es la erupción sino el prurito, es decir lo primero que surge es el picor y como consecuencia de éste y del rascado que provoca, aparece la erupción. Desde la descripción de BESNIER de tres casos de «Prurigo Diatésico» en la Academia Francesa de Dermatología en 1892 (32), la afección es conocida en toda Europa como Prurigo de Besnier.

En 1923 COCA y COOKE (77) (79), utilizan por vez primera el término «Atopia» para referirse al *estado de hipersensibilización que cursa con asma y rinitis vasomotora al que posteriormente asociaron la dermatitis*. WISE y SULZBERGER (542) fueron los que sugirieron la denominación de DERMATITIS ATOPICA (DA), para señalar el cuadro cutáneo de sequedad y liquenificación clásico de los atópicos adultos o la situación de irritación y llanto con lesiones secas eczematosas propias de los niños. HILL y SULZBERGER establecieron en 1935 las fases clínicas evolutivas del proceso de manera sistematizada (197). Sin embargo, la profusión de términos ha sido tal, que surgió cierta confusión acerca de lo que se puede entender por DA, hasta que HANIFIN y col. (176) establecieron unos criterios diagnósticos mayores y menores, que permiten dar cierta homogeneidad al cuadro.



## Capítulo 3

# EPIDEMIOLOGIA, PREVENCIÓN, PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN.

### EPIDEMIOLOGIA, PREVENCIÓN, PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN

La DA es un proceso relativamente frecuente en la clínica dermatológica, de curso crónico, carácter recidivante y pronóstico incierto a largo plazo.

Muchos de los estudios epidemiológicos realizados adolecen de abundantes errores y malas interpretaciones, ocasionados en general por la falta de rasgos que permitan distinguir la enfermedad con facilidad y que sirvan de auténticos indicadores diagnósticos. A pesar de que los síntomas objetivos y subjetivos del proceso llegan a desaparecer por completo durante los períodos de remisión de la enfermedad, lo cual podría falsear un screening, en países como USA su prevalencia se ha estimado en un 7-24% (236). Su incidencia mayor tiene lugar en niños, estableciéndose en Inglaterra su prevalencia en menores de 5 años en el 3'1% (523).

El curso natural de la enfermedad es perfectamente predecible en lo referente a:

a) *Comienzo*, por lo general en edades infantiles. En efecto, aunque el proceso puede debutar a cualquier edad, la mayor incidencia se produce en los primeros años de la vida. Así RAJKA (400) en una extensa recopilación realizada en 1975, encontró que el 60% de los casos aparecen durante el primer año de la vida y hasta un 85% surgen antes de los 5 años.

b) *Tendencia a la cronicidad* mayor en los grupos de menor edad, mientras que los mayores tienen períodos asintomáticos con una frecuencia superior.

c) Superados los 15-20 años de edad, se observa que el 40% de los pacientes padecen el proceso más tenue y los afectados por una DA severa es muy probable que padezcan la enfermedad de manera indefinida (431) (339). WUTHRICH y SCHUDEL (548) tuvieron controlados un amplio grupo

de pacientes afectos de DA, desde la fase infantil hasta la adulta y observaron que al llegar a esas edades, el número de individuos que quedó libre de lesiones era escaso, además un nutrido grupo mejoró después de la fase infantil pero recayó poco después. La mayoría tuvo una continuidad en el proceso desde la fase infantil hasta la adulta.

d) Aunque es raro que el proceso aparezca en la edad adulta, puede ocurrir. En esos casos deberemos descartar otros procesos con características clínicas parecidas antes de establecer el diagnóstico de DA.

En general se acepta en el momento actual la existencia de diversos subgrupos de DA tanto genética como biológicamente. Así se han observado casos de DA en adultos con ictosis y prurigo nodular, sin enfermedad respiratoria atópica asociada (ERA) (502) (517). De forma análoga se han detectado DA que cursan con una liberación de histamina baja in vitro (286) y estados de criptoatopia o atopia frustres (158), concepto quizás más reciente, que permite explicar la evolución de algunos pacientes, especialmente mujeres, amas de casa, que presentan una dermatitis seca y fisuraria de las manos, sin hipersensibilidad por contacto. Todos estos subgrupos tienen factores de producción diferentes probablemente, por lo que deben ser evaluados convenientemente, estudiando por separado los factores desencadenantes. De manera similar, existen unos procesos cuyas alteraciones cutáneas son parecidas a las observadas en la DA. Tal es el caso del Síndrome de Wiskott-Aldrich y la Fenilcetonuria (429) así como la Displasia Ectodérmica Anhidrótica, en la que se aprecia una dermatitis flexural asociada a ERA, en la mayoría de los casos (406). Una erupción idéntica a la DA se presenta en el Síndrome de Hiper-IgE aunque en la actualidad sabemos que no lo es (51); parece que se produce como consecuencia de las infecciones estafilocócicas y candidiásicas de repetición. En la DA las lesiones estafilocócicas cutáneas son de tipo pustulosas, muy superficiales (178), mientras que en el Síndrome de Hiper-IgE son más profundas coexistiendo al mismo tiempo junto a una erupción eczematosa atípica.

HAAHTELA y col. (164) estudiaron la prevalencia de las alteraciones alérgicas en un grupo de adolescentes sin seleccionar previamente y de edades comprendidas entre los 15 y 17 años. Entre otros resultados procede destacar que se encontró en el 19% de los encuestados, historia de síntomas de DA, test cutáneos positivos a pólenes, epitelio de animales y polvo, con una interrelación clínicamente significativa. Por último llamó la atención que el 39% de los pacientes con test cutáneos positivos, incluyendo algunos con gran número de reacciones positivas, eran completamente asintomáticos.

Hay autores que consideran que la mayoría de los niños con DA terminan por curar de forma espontánea (36). Sin embargo, muchos casos no



tienen esa evolución favorable, bien por su comienzo tardío, bien por su prolongación hasta la edad adulta. Esos grupos se caracterizan por tener serias repercusiones, como son el prurito intenso y pertinaz, la extensión de las lesiones y las recaídas frecuentes.

Es realmente difícil establecer un pronóstico individual. Recordemos que hay una tendencia general a la mejoría espontánea durante la infancia y con frecuencia hay recaídas en la adolescencia. Aunque casi la mitad de los casos se blanquean alrededor de los trece años de edad, los más graves en la infancia suelen superar dicha edad. Relativamente pocos casos persisten después de los treinta años.

En la valoración del pronóstico se tendrá presente que:

a) La gravedad de la dermatitis en la infancia y la historia natural de otros miembros de la familia, no constituye una guía muy fiable.

b) Es importante tener en cuenta la personalidad del paciente, la psicología de sus padres y los factores ambientales.

c) La presencia de un componente epidérmico influye desfavorablemente en el pronóstico.

d) De un 30 a un 50%, desarrollan posteriormente asma o fiebre del heno.

MEENAN en un estudio antiguo (314), pretendió establecer un pronóstico de la DA mediante una encuesta realizada a través de un cuestionario que repartió entre las familias de todos los pacientes que habían sido atendidos durante los últimos 7 años en el Servicio de Dermatología del Hospital de Dublín. Estudiados convenientemente los datos obtenidos, pudo establecer cuatro grupos de pacientes:

1. Niños cuyo eczema curó rápidamente tras haber dejado el Hospital: 35'7% de los casos.

2. Casos en los que el eczema curó alrededor de los 8 años de edad: 23'8%.

3. Curaciones de los 15 a los 21 años: 9'5%.

4. Enfermos en los que el eczema no curó nunca: 30'9%.

Pudo deducir por lo tanto, que la mayoría de los casos curan antes de los 21 años (69%) al menos en esta casuística.

Más recientemente, VICKERS (516) estableció el pronóstico del proceso a base de estudiar durante 20 años, un colectivo de 2000 pacientes con DA, destacando:

a) Factores adversos:

- Comienzo tardío (después de los 15 meses de la vida).
- Patrón invertido.
- Eczema de aspecto morfológico discoide.
- Problemas sociales y discordia entre los padres.

b) Factores favorables:



- Comienzo precoz.
- Patrón seborreico.
- Uso de medicación apropiada (corticosteroides tópicos y antihistamínicos orales por la noche) de manera asidua.

A los 15 años pudo observar una tasa de recuperación del 93% de los casos.

En 1980 VICKERS (517), estableció dos claros grupos en el pronóstico de la DA:

a) La edad de presentación: mejor pronóstico cuanto más precozmente aparece el proceso.

b) La forma clínica: tiene mejor pronóstico la DA pura que la asociada a ERA.

Parece ser que los niveles de la IgE sérica en el cordón umbilical tienen gran valor en la predicción de la alergia. Se ha observado que los recién nacidos con niveles de IgE superiores a 1'2 U/ml tienen 10 veces más posibilidades de desarrollar atopia que aquellos con tasas inferiores a dicha cifra (298). Sin embargo, en las determinaciones de la IgE en el cordón umbilical hay que tener presente varios factores:

a) La raza: está más elevada en africanos y asiáticos que en los europeos.

b) El sexo: hay un claro predominio en los varones.

c) La historia familiar: hay aumento de la IgE del cordón en los recién nacidos de madres alérgicas, fumadoras y con hermanos alérgicos. Sin embargo cuando el padre es alérgico o fumador no se ha observado influencia en la IgE del cordón umbilical.

En resumen, un screening de IgE sérica del cordón umbilical permitiría detectar la existencia de recién nacidos de alto riesgo y así instaurar una serie de medidas preventivas y eficientes con la mayor antelación posible.

En el entorno del paciente existen diversos factores que van a contribuir de manera importante y sobre un terreno predispuesto, a poner de manifiesto o en su caso agravar la atopia. Será a ese nivel donde podríamos tratar de realizar cierta prevención. La lactancia materna retrasa, para algunos autores sin ninguna duda, la acción de los efectos nocivos del medio ambiente y favorece el equilibrio familiar.

La determinación de IgE en niños recién nacidos de alto riesgo, tiene más valor que la historia familiar en la predicción del desarrollo de atopia (319). TANIGUCHI y SASAKI (488), comunicaron en el Congreso de Nápoles de 1984 un interesante estudio. Habían determinado los niveles de IgE sérica total en sangre materna y en el recién nacido tanto a nivel del cordón umbilical como al 6º día del nacimiento. Posteriormente esos niños fueron seguidos durante los seis años siguientes, investigando la aparición o no de enfermedades alérgicas así como sus niveles de IgE. Todos eran pacien-

tes con alto riesgo de padecer atopía. No pudieron establecer relación entre la enfermedad atópica en los padres y la aparición del proceso en sus hijos, sin embargo en los niños con síndrome atópico es frecuente detectar en sus padres signos de asma, rinitis alérgica, DA, etc. Todas las determinaciones de RAST específico, realizadas en el cordón umbilical y en sangre neonatal, fueron negativas. En sangre materna, por el contrario, sí se encontraron algunas positividads. En síntesis, los niños con madres que tengan historia previa de atopía y niveles de IgE en el nacimiento de más de 3 U/ml, tienen una incidencia alta de desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia después de los seis años. Esta es al menos la conclusión de este estudio.

La IgE se comienza a producir en el feto hacia la 11ª semana y aunque no está relacionada con los Ac de la madre, puede encontrarse en el cordón umbilical, lo cual nos hace pensar que la dieta materna durante la gestación debe tener interés. Los niveles de la IgE sérica total en el nacimiento, pueden tener un valor de predicción y denotan un cuidado especial con la alimentación incluida en la dieta de la madre en el periodo de la lactancia. Pero también podría influir el mes del nacimiento (pólenes y otros alérgenos estacionales). Los atópicos suelen desarrollar sensibilizaciones a la IgE precozmente y, en la mayoría de los casos, el primer desorden alérgico que aparece es el eczema infantil. Los niveles elevados de IgE se producen como respuesta de sensibilizaciones inhalantes y parece ser que la permeabilidad de la mucosa está facilitando la inducción de Ac IgE. La enfermedad atópica aparece:

1. En el 30% de los casos si uno de los padres es atópico y es más tarde.
2. En el 70% si ambos padres están afectados y aparece más precozmente.

Es muy importante considerar la existencia de posibles *factores desencadenantes o agravantes* de la DA, responsables de las exacerbaciones y por tanto de un peor pronóstico. Han sido establecidos entre otros por SULZBERGER y WOLFF (cuadro adjunto en página siguiente).

Sería posible aconsejar a estos enfermos que no contraigan matrimonio con personas afectas de procesos atópicos o con antecedentes familiares de los mismos, pues tales uniones tienen las máximas posibilidades de que sus descendientes sufran este proceso (100).



## **FACTORES DESENCADENANTES O AGRAVANTES DE LA DERMATITIS ATOPICA**

1. El calor y los esfuerzos físicos bruscos.
2. El frío.
3. Cambios bruscos de la temperatura ambiental.
4. Sudoración, sobre todo si aparece bruscamente.
5. Ciertos alérgenos alimentarios (pescado azul, huevos, trigo, leche, chocolate, aditivos, conservadores y colorantes, entre otros muchos).
6. Alérgenos inhalatorios y ambientales: polvo de la casa, pólenes, etc. tanto por contacto exterior y penetración transepidérmica, como por inhalación.
7. Artículos específicos de vestir: lanas, sedas, prendas de satén, etc.
8. Casi todos los vendajes oclusivos, prendas de vestir apretadas u oclusivas, aplicación de pomadas o ungüentos grasos.
9. El stress, la fatiga o las emociones.
10. La fricción incluyendo el rascado.
11. Jabones, detergentes y álcalis.
12. La exposición a ciertos microorganismos y virus tanto en infecciones locales como focales.

## Capítulo 4

# GENETICA Y HERENCIA

### GENETICA Y HERENCIA

No parece haber dudas acerca de la naturaleza genética de la DA (204). En la presentación de la enfermedad, la herencia juega un papel importante. Siempre se creyó que lo que se heredaba era la predisposición, pero últimamente se cree que se transmite incluso, el mismo tipo de manifestación atópica.

No parece existir relación entre:

1. Herencia y edad de aparición.
2. Herencia y morfología-topografía de las lesiones.

No hay acuerdo sobre el tipo de herencia:

- Dominante con penetración variable.
- Ni dominante ni recesiva.
- Poligénica.

Se han comunicado una serie de observaciones de sumo interés:

a) FREEMAN y col. (131) buscando antecedentes familiares alérgicos en las fichas clínicas de pacientes pediátricos, encontraron que el 73% de los niños alérgicos tenían historia familiar de algún proceso alérgico, mientras que solamente el 29% de los niños no alérgicos presentaban esos antecedentes.

b) KAUFMAN y FRICK (255) posteriormente, estudiaron a los padres de los niños alérgicos observando que en los casos que uno de los padres padezca alguna enfermedad alérgica, existe un 58% de posibilidades de que sus hijos desarrollen algún síntoma alérgico, pero si ambos padres lo son, las posibilidades ascienden al 79%.

Esas afirmaciones, sin embargo, pueden ser criticadas bajo el punto de vista de su enfoque ya que se refieren a enfermedades alérgicas en general y no a la DA en particular.

La DA tiene un marcado carácter familiar, aunque el tipo de herencia como hemos dicho, no está aún aclarado. Realmente se han propuesto todas las formas:



### I. AUTOSOMICA DOMINANTE:

COOKE y col. (83) en 1916 proponen esta forma de herencia después de estudiar las historias clínicas de 621 pacientes alérgicos, atendidos durante un período de cinco años, buscando en ellos los antecedentes familiares.

### II. AUTOSOMICA RECESIVA:

WIERNER y col. en 1936, repasaron los datos anteriormente citados junto a otras consideraciones y después de estudiar 66 familias alérgicas llegaron a la conclusión que todo ese pool de datos se ajusta mejor a una herencia autosómica recesiva.

### III. MULTIFACTORIAL:

CLARKE y col. (72) en 1928 estudiaron 251 pacientes con rinitis vasomotora (fiebre del heno), encontraron antecedentes de este proceso exclusivamente en el 63%, mientras que al revisar 180 asmáticos detectaron un 81% con historia también exclusiva de asma. Por ello estos autores propusieron que los loci responsables del asma y de la fiebre del heno serían distintos. Más adelante se sugirió que serían tres los genes recesivos: uno para el asma, otro para la fiebre del heno y un tercero para la DA (496).

SCHNYDER en 1957 (443), cree que la atopia es diferente según se tenga en cuenta el punto de vista genético o alérgico. Es decir, una cosa es el síndrome atópico y otra la existencia de reaginas, no siendo obligatorio para el síndrome la presencia de ésta.

La etiología multifactorial, fue sugerida también por RAJKA en 1960 (394) al considerar que la DA no es un proceso puramente recesivo ya que hay niños no alérgicos cuyos padres lo son ambos; pero tampoco es exclusivamente dominante pues existe lo contrario observándose casos de niños alérgicos cuyos padres no lo son. Observó una escasa relación entre la influencia de los factores hereditarios atópicos en la combinación de DA con ERA asociada, y el resultado de las pruebas intradérmicas y el de los test vasofuncionales, como pudo comprobar después de estudiar una serie de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Este mismo autor estudiando pares de gemelos encontró (400) que las alteraciones atópicas eran 10 veces más concordantes en los gemelos monocigóticos, pero haciendo referencia específica a la DA, la concordancia era del 50% tanto en los monocigóticos como en los dicigóticos. Por ello concluyó afirmando que en el desarrollo de la DA tienen una importancia preponderante los factores genéticos pero tanta o más tendrá el medio ambiente.

Se ha estudiado la posible asociación entre los Ag HLA específicos y la DA con o sin ERA (349). Se encontró:

1. Que la DA sin desviación en HLA, con rinitis alérgica como complicación (HLA-BW<sub>40</sub>) y asma bronquial (HLA-B<sub>12</sub>) está asociada con diferentes Ag HLA.



2. Que las tres enfermedades estén asociadas a través del mismo Ag HLA-BW<sub>15</sub>, si se acepta el concepto de Ag resistente a la enfermedad.

3. No se observó ninguna asociación entre los niveles de HLA y los niveles de IgE sérica total en los pacientes.

En los ratones, sabemos que la capacidad para reaccionar a través de un mecanismo alérgico se hereda como gen autosómico dominante: el gen de la respuesta inmunitaria (Ri) que guarda íntima relación con el locus H<sub>2</sub> de histocompatibilidad. En los seres humanos es posible que existan genes análogos que regulen la actividad inmunológica específica. Se ha informado (290) que la fiebre del heno producida por la ambrosía y la sensibilidad cutánea intensa al Ag purificado de dicha sustancia, guardan gran relación con un haplotipo HLA particular en sucesivas generaciones de familias alérgicas. El haplotipo relacionado con la fiebre del heno, varía de una familia a otra y solamente los individuos que presentan el haplotipo HLA relacionado con este proceso, tienen capacidad de producir IgG anti-IgE. Estas observaciones hacen pensar que hay genes Ri ligados al locus HLA de histocompatibilidad que regulan la especificidad de los Ac producidos en seres humanos. El gen Ri que regula la capacidad para reaccionar frente a la IgE está ligado al locus HLA de histocompatibilidad (39).

MARSH y col. (304), encuentran una asociación significativa entre la intensidad cutánea de los pacientes alérgicos al Ag Ra<sub>5</sub> (minor ragweed antigen) y la presencia de HLA-A<sub>7</sub> así como una estrecha relación con el grupo de reacciones cruzadas HLA-A<sub>7</sub>. Se detectó una relación entre el haplotipo HLA y la hipersensibilidad específica mediada por IgE en poblaciones de individuos muy alérgicos y sin lazos familiares.

El individuo atópico tiene una tendencia determinada genéticamente, para sensibilizarse a varios antígenos exógenos. STONE (469) considera que el paciente se sensibiliza a un número mayor de Ag que los no atópicos y como consecuencia producen mayor cantidad de IgE sensibilizante de la piel.

Hay pues evidencias de un control genético de las respuestas inmunes en el hombre (locis), que sea el responsable de los valores de IgE altos y dispares.

ORGEL (352) establece una serie de factores que modifican la concentración y la especificidad de IgE. Las investigaciones realizadas en grupos de animales, demuestran que la biosíntesis de IgE está regulada como mínimo por dos genes o grupos de genes. En seres humanos la producción de IgE puede ser análoga:

1. La cantidad global de IgE puede estar regida por factores genéticos, aunque se discute el mecanismo exacto de herencia.

2. La reactividad específica del individuo a Ag particulares, parece estar regulada por genes autosómicos dominantes Ri que están ligados a un



locus mayor de histocompatibilidad, pero no se han dilucidado aún los detalles de esta regulación.

Para MAIZE (299), es un proceso hereditario multifactorial que tiende a ser poligénico: se requieren dos o más genes anómalos para la expresión clínica de la enfermedad. Es por ello que los avances en las investigaciones sobre la herencia de las enfermedades atópicas, dependerá de la identificación de los genes anormales individuales. Esto es importante ya que los caracteres recesivos, con frecuencia, se deben a defectos enzimáticos específicos mientras que los dominantes pueden afectar a una anomalía estructural proteica. Recientemente las líneas de investigación apuntan hacia el tipado con HLA que puede usarse en los estudios familiares si hay una relación fuerte entre uno o más Ag HLA y la enfermedad en consideración. Ese HLA pueden utilizarse como marcador genético. Así la capacidad genética para desarrollar fiebre del heno se hereda como carácter dominante ligado a ciertos haplotipos en cada familia; sólo aquellos miembros que tengan haplotipos apropiados, heredan un gen de respuesta inmune que codifica la producción de IgE para el Ag más importante como es el ragweed. Sin embargo no todos los miembros de la familia con capacidad genética expresan esa característica, por lo tanto sería muy difícil determinar la forma de herencia sin el marcador HLA. Aunque se ha sugerido que la producción de los niveles basales de IgE también están bajo control genético mediante dos alelos de un locus, no se ha encontrado posteriormente ese mecanismo de control tan directo. El componente genético tiene alguna dominancia, con penetración tanto del cromosoma X como de los autosomas. Si se demuestra la teoría del bloqueo beta-adrenérgico, podría justificarse éste como anomalía genéticamente determinada de los receptores beta.

GOUDEMANT y col. (152), estudiaron los HLA en 27 niños con DA no relacionados familiarmente entre sí y en 44 de sus padres. Se encontró una frecuencia del HLA-BW<sub>35</sub> significativamente incrementada tanto en los pacientes como en sus padres, lo que confirma el carácter hereditario de la atopía. Sin embargo la diferenciación del HLA no se encontró en 23 familias de individuos atópicos, lo que no permite excluir la hipótesis de que exista un vínculo entre un HLA-B gen y un gen Ir, que condiciona una respuesta humoral anormal de varios alérgenos.

En 1977 MACKIR y DICK (296) procedieron a tipar con HLA 17 niños con DA así como a sus padres y hermanos, estudiando un total de 89 sujetos. No pudieron demostrar la existencia de relación entre la distribución de HLA y la expresión clínica de atopía. Sin embargo en las familias en conjunto y comparándolas con series extensas de control, se observó un incremento del haplotipo A<sub>1</sub> B<sub>8</sub>.

Está claro pues, que uno de los predisponentes de la atopía es la heren-



cia. La tendencia atópica es claramente familiar, sin que se herede el carácter sino la información codificada en un polipéptido. Ese orden sucesivo de aminoácidos, permita que en un ambiente determinado se produzcan respuestas anormales. Utilizando suero de pacientes con DA, con un método de microlinfotoxicidad que permite reconocer los Ag del locus HLA-A y HLA-B y por comparación con la población normal, se encontraron diferencias entre ambos grupos en los HLA-A<sub>1</sub> y HLA-B<sub>8</sub> fundamentalmente.

THOMSON y col. (493), habían observado una asociación entre atopia, HLA-B<sub>12</sub> y recidiva del síndrome nefrítico corticosensible, tras el tratamiento con ciclofosfamida. TROMPERTER y col. (499) confirmaron esa asociación observando también la presencia frecuente de atopia en niños portadores de este síndrome pero no encontraron la triple asociación antes descrita ya que el aumento de la frecuencia no parecía significativo.

KALK y THORSBY (247) estudiaron los HLA de las series A, B y C en 60 casos de escabiosis. Al comparar los resultados obtenidos con los de la población normal, observaron que en estos pacientes existía un aumento significativo de la frecuencia del HLA-A<sub>11</sub>. Sin embargo al revisar detenidamente los pacientes escabióticos, llegaron a la conclusión que el HLA-A<sub>11</sub> solamente estaba elevado en los pacientes no atópicos mientras que en aquéllos que presentaban una herencia atópica, no se manifestaba esa relación.

Sin embargo HANIFIN (172) considera que todos los estudios que tratan de sostener una base genética en la DA son imperfectos ya que no hay un marcador genético para esta enfermedad y los trabajos son retrospectivos en su mayoría, por lo que se basan en unos criterios diagnósticos muy variables y por tanto muy poco homogéneos. Por otro lado ninguno de los estudios que podemos consultar han sido sometidos al rigor de las estadísticas modernas y de los métodos de análisis genético. Hasta el momento poco fruto han tenido los intentos de asociación entre DA y el sistema HLA (39) (530), lo que tampoco debe sorprendernos por otro lado ya que en la enfermedad atópica intervienen numerosos factores clínicos e inmunológicos con repercusión y trascendencia imprevisibles en el momento actual.

En efecto, los trabajos más recientes no han podido precisar la existencia de un soporte biológico de la herencia en la DA. La cantidad de IgE específica en el suero podría estar influenciada por los dos tipos de control genético y también va a depender del grado de exposición ambiental del individuo a diversos Ag. Los factores que regulan la aparición de enfermedades atópicas son aún más complejos y está clara la importancia de la concentración y especificidad de la IgE, aunque sabemos que participan otros factores genéticos y no genéticos.

Se ha estudiado en diversas familias con sobrecarga de atopia, los niveles de IgE sérica total, cuantificados por PRIST así como la IgE específi-



ca a la leche y a los huevos por RAST (82). Se encontró que el 75% de los enfermos tenían antecedentes de elevación de la IgE en sus progenitores tanto en uno como en ambos cónyuges. En consecuencia se deduce de este trabajo que la IgE tendrá que estar codificada genéticamente.

En la actualidad parece ser que lo único que está bajo la dependencia del síndrome HLA es la producción de IgE específica (34).

Recientemente BLUMENTHAL (40) ha sugerido que en el mecanismo inmunogenético de los enfermos atópicos existirían al menos dos mecanismos mayores:

a) Una respuesta inmune específica, genéticamente asociada al sistema HLA.

b) Un segundo control genético para la regulación del nivel de IgE sérica que no parece estar relacionado con dicho sistema.

En resumen, se considera en general, que la constitución atópica se hereda de alguna forma aunque el papel exacto de esa herencia es desconocido aún. Existen estudios que sugieren que el desarrollo de las manifestaciones de hipersensibilidad específica a determinados alérgenos podría estar genéticamente determinado.

En 1984 BAHNA (17) tuvo la oportunidad de estudiar 58 parejas de gemelos afectos de DA en los que realizó determinaciones de IgE sérica total y mediante escarificaciones investigó, la reactividad cutánea de tipo inmediato a algunos alérgenos comunes. En base a los resultados obtenidos pudo establecer:

1. Que existe un papel de la herencia en la transmisión de la constitución atópica y en el control de la respuesta IgE en general.

2. Sin embargo el desarrollo de las manifestaciones alérgicas específicas a determinados alérgenos, parece estar determinada al menos parcialmente, por factores ambientales.

El estudio de los Dermatoglifos en la DA tiene cierto efecto diagnóstico (475). Se encuentran algo disminuidos sobre todo en mujeres. Este tipo de estudio se ha propuesto en éste proceso como un sistema fácil e incruento, que nos informa a cerca de los factores de riesgo genético en la atopia (82). Ello nos permite aconsejar una serie de medidas higiénico-dietéticas que impidan o retrasen el desarrollo del proceso atópico y nos faculta para dar un consejo genético a cerca de la probabilidad que tienen nuestros pacientes de tener hijos atópicos según estén afectados uno o ambos cónyuges.



## Capítulo 5

# ETIOPATOGENIA

### TEORIAS ACERCA DE LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS ATOPICA:

Algunos consideraban que la DA era la consecuencia de un trastorno metabólico de base. Se habló de una «inquietud protoplasmática» y de trastornos de histaminopexia o facilidad del suero para liberar histamina, sin embargo y a pesar de que es un hecho y no sabemos por qué, no parece que sea la anomalía fundamental.

Se ha responsabilizado a la infección, en base a datos epidemiológicos puramente fortuitos como es el aumento de enfermedades atópicas, que algunos decían haber encontrado, en cónyuges afectos ambos, que padecían atopía anteriormente. En épocas anteriores se propuso como base del proceso atópico determinados *disturbios diencéfalo-hipofiso-suprarrenal* (100). Se ha sugerido como posible causa, la *autosensibilización* de un paciente a su propia piel, lo que está avalado por la existencia de test cutáneos positivos a la caspa humana tanto en prick como en patch test. Igualmente existe el concepto del *retardo de la reacción de hipersensibilidad* a su propia piel, ya que se ha observado en pacientes con DA que sus linfocitos tienen un grado significativo de mitosis y de transformación blástica. Incluso se ha sugerido que algunas bacterias y productos no específicos de la piel normal o eczematosa, podrían ser la causa del bajo grado de linfoblastosis y de la autoinmunidad cutánea. Igualmente se habló de un *factor del suero atópico* en estos pacientes a los que nos hemos referido con anterioridad.

Las alteraciones cutáneas podrían estar producidas como consecuencia de la unión de estas reagentes con su correspondiente Ag que en muchos casos es desconocido y la correspondiente liberación de mediadores químicos.

Sin embargo, en contra de esta teoría estaría el hecho de que entre los mediadores químicos que hoy día conocemos, no hay ninguno que sea capaz de producir lesiones similares a las que aparecen en la DA.



Tan sólo la histamina es capaz de inducir un prurito de intensidad similar al que observamos en estos pacientes, pero no se observan alteraciones cutáneas parecidas.

Durante mucho tiempo la mayoría de los autores han sostenido que la DA sería el resultado de numerosos mecanismos patogénicos y se consideraba que existían tres grandes teorías (532):

1. Exceso inmunológico.
2. Inmunodeficiencia.
3. Bloqueo beta-adrenérgico.

Para UEHARA y OFUGI (509) hay dos teorías fundamentales a cerca de la patogénesis de la DA, basadas en la investigación clínica y de laboratorio de los cambios inmunológicos y fisiológicos que presenta el proceso:

- a) Bloqueo beta-adrenérgico.
- b) Alteración de la inmunidad celular.

Actualmente se acepta que las reacciones vasculares anormales a estímulos mecánicos y químicos son secundarias y por tanto no aportan información básica a cerca de la patogénesis de la DA.

Sin embargo inmunológicamente existen muchos datos para pensar que la DA esté causada por reacciones de inmunidad celular tales como:

1. Depresión de las reacciones intradérmicas a hongos, bacterias y antígenos.
2. Mayor susceptibilidad a infecciones por herpes simples, molluscum contagiosum y dermatofitos.
3. Disminución de la respuesta de los cultivos linfocitarios a la PHA.
4. Cifras bajas de linfocitos circulantes.

WESTON y HUFF (532) insisten en la importancia de los factores de exacerbación de la DA, especialmente la sudoración anormal, la sensibilidad a contactantes y el stress emocional, los cuales deben ser convenientemente evaluados en los niños con DA.

En conclusión existen dos teorías de sumo interés:

### **1. Bloqueo beta-adrenérgico de SZENTIVANYI:**

Se cree que existe una alteración del sistema nervioso autónomo co-existiendo con el síndrome atópico.

MURPHY y col. (337) estudiaron la función del sistema nervioso autónomo en la urticaria colinérgica, urticaria crónica idiopática, dermatitis de contacto y DA. No encontraron diferencias significativas entre los cuatro procesos. Para valorar la integridad de la función autonómica utilizaron los siguientes test específicos de la función simpática y parasimpática:

1. Amplitud del reflejo pupilar en respuesta a:



a) Estimulación luminosa pulsátil e hidrobromuro de arecolina (parasimpático).

b) Velocidad de dilatación pupilar tras un gran reflejo luminoso (simpático).

c) Diámetro pupilar en reposo (simpático y parasimpático).

2. Respuesta de las glándulas sudoríparas a la inyección intradérmica de cloruro de acetil colina en el brazo.

3. Presión sanguínea: efecto de cambios posturales así como de la inspiración profunda sobre la presión sanguínea.

4. Valoración cardíaca, indicando arritmia sinusal, función parasimpática.

Las teorías de la alteración del sistema nervioso autónomo se sustentan a su vez en los trastornos que presentan los pacientes con DA de tipo fisiológico a nivel cutáneo. Ya desde antiguo se observó:

a) Una disminución del umbral para la producción de prurito.

b) La existencia de dermatografismo blanco.

c) La respuesta blanca tardía frente a los agentes colinérgicos con excesiva vasoconstricción a sustancias tales como la acetil colina, metacolina y ésteres del ácido nicotínico.

d) Exagerada sensibilidad de las glándulas sudoríparas en los atópicos frente a la acetil colina.

Basándonos en estos hechos comprobados reiteradas veces, se ha tratado de explicar la teoría de SZENTIVANYI (482) de la disminución de la respuesta a estímulos beta-adrenérgicos en las células diana de los pacientes que padecen DA.

En 1968 SZENTIVANYI (482), emitió la teoría del bloqueo beta-adrenérgico, basándose en la suposición de que la alteración fundamental de la atopía radicaría en un bloqueo parcial de los receptores beta-adrenérgicos. Según esta teoría, la adrenalina y noradrenalina actuarían sobre los receptores alfa (vasoconstricción y broncodilatación) y también sobre los beta (vasodilatación y broncoconstricción). La adenilciclase, enzima lipoproteica que constituye el receptor beta de la superficie de las células y hace impermeable la membrana celular, cuando se activa fuera de la célula por las catecolaminas, va a catalizar el paso de ATP a AMPc, el cual es considerado actualmente como segundo mensajero que estimularía un gran número de procesos metabólicos intracelulares. El autor supone que en la atopía existe un defecto congénito o bloqueo parcial de los receptores beta-adrenérgicos, que aunque existen variaciones de unos órganos a otros, predisponen a la broncoconstricción y probablemente a la vasodilatación así como a otros cambios metabólicos.

Aunque esta teoría explica bien todo lo relativo al pulmón de los pacientes atópicos, sin embargo no lo hace igual con la piel. Los experimen-



tos realizados hasta ahora para tratar de clarificar la bioquímica de la DA, no confirman ni rechazan esta teoría. Sí sabemos que los niveles cutáneos de la adenilciclase no varían significativamente de los individuos normales a los pacientes atópicos, sin embargo podría achacarse a la sola afectación de algunas células. Asimismo la AMP-fosfo-diesterasa que cataliza la degradación del AMPc también es normal en los atópicos.

Se ha demostrado que estos pacientes al ser estimulados con acetil colina, sudan a concentraciones menores que los individuos normales, con independencia de que tengan o no dermatitis. El propanolol, que es un beta-bloqueante, aumenta la respuesta de las glándulas sudoríparas normales a la acetil colina, sin embargo carece de efectos sobre las glándulas de los atópicos lo cual hace pensar que están realmente en estado de beta-bloqueo. Se ha estudiado el sudor de los individuos normales en comparación con el de los atópicos y se ha podido comprobar que es similar en volumen y composición.

Previamente se había demostrado que la estimulación beta-adrenérgica inhibía las mitosis en las células epidérmicas así como el aumento del nivel AMPc que tiene la misma acción.

REED y col. (408), estudiaron la síntesis del DNA en las células cutáneas tras el estímulo con adrenalina, tanto en sujetos sanos como en atópicos, encontrando en condiciones basales que no existen diferencias entre ambos grupos, pero al añadir en la piel de los sujetos sanos catecolaminas, se produce una inhibición de la síntesis, lo que no se observa en los atópicos tanto a nivel de la piel normal como de la afectada.

Además se ha demostrado que en la piel de los pacientes con DA no existe déficit de AMPc, por tanto no será a ese nivel donde esté el defecto de acción de los agentes adrenérgicos (64) (322) (323). Tampoco se encontraron alteraciones de otras enzimas como la fosfodiesterasa y la proteinquinasa. En conclusión todo hace pensar que el posible bloqueo beta-adrenérgico tendría que estar situado en un paso anterior a la adenil ciclase.

La ausencia de respuesta a las catecolaminas para inhibir la síntesis de DNA y las mitosis de las células cutáneas podrían conducir a las proliferación anormal de estas células, lo que se traduciría en liquenificación, que es la lesión secundaria más frecuente de la DA.

PARKER (368) estudió este defecto a nivel de los leucocitos polimorfonucleares, hallando resultados similares: el estímulo con isoprenalina aumenta la concentración de AMPc en menor proporción en la DA que en sujetos normales. Algo similar ocurre con los linfocitos de estos pacientes. Por el contrario la respuesta PGE es normal.

Posteriormente se han realizado algunas modificaciones cibernéticas a esta teoría de SZENTIVANYI. Una reciente, consiste en que no solamente



existiría un bloqueo beta-adrenérgico, sino que además podría existir una desviación en el número relativo de adrenorreceptores con predominio de los beta (432). Esta desviación se ha encontrado no solo en los asmáticos sino también en los linfocitos de adultos con DA aún estando el proceso en inactividad.

En relación con lo expuesto, está la demostración de la existencia de cantidades elevadas de acetil colina en las lesiones de DA (449) y el aumento de acetil colinesterasa en los plexos subpapilares de la lesión (441). Sin embargo, en las lesiones también están aumentados los niveles de catecol-O-metil transferasa, enzima fundamental responsable de la degradación extraneural de la adrenalina y noradrenalina (14).

Por tanto la teoría del bloqueo beta-adrenérgico podría explicar:

1. El aumento de IgE en un determinado número de pacientes.
2. Las alteraciones cutáneas existentes tanto autónomas como de liquenificación y el prurito (mediante liberación de histamina).
3. Existencia del factor sérico capaz de reproducir las alteraciones en los individuos sanos. Ese factor podría ser la histamina a altas concentraciones.

## **2. Secuencia hipotética de PARISH y CHAMPION:**

Estos autores sostienen que el defecto básico se halla a nivel de los linfocitos y consistiría en el fallo de la función reguladora o inhibidora del sistema de células T para controlar la actividad inmunológica. Se supone que durante las reacciones alérgicas los mecanismos pueden iniciarse sin la presencia de un Ag específico sino de la misma manera que actúa la PHA y los infiltrados de cultivo de linfocitos: introduciendo la transformación blástica de los linfocitos y liberando sustancias linfocitarias in vitro. Si la función reguladora de los linfocitos es normal, la estimulación no antigénica por sustancias endógenas puede anularse por dicho sistema.

La etiología inmunológica se basa en la frecuente asociación observada entre la DA y otras enfermedades causadas por la alteración de la respuesta inmune como son rinitis vasomotoras y asma alérgica, así como con algunos casos de inmunodeficiencias.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un defecto inmunológico a nivel de los linfocitos T supresores fuese la causa de la elevación de la IgE circulante y la producción de reagentes específicas.

Es probable que en los procesos inmunes, al igual que en todos los sistemas fisiológicos, existan uno o varios sistemas reguladores encargados de prever el posible exceso de actividad, concretamente la autodestructiva y dado que la sensibilidad retardada es uno de los sistemas inmunes más básicos y primitivos y que habitualmente preceden a la formación de



Ac, ésta actividad reguladora se deberá probablemente al sistema de las células T. En los atópicos existe una predisposición para formar IgE con mayor rapidez y en mayor cantidad que en los sujetos no atópicos, lo cual implica una cooperación T y B diferente. Si el defecto en el sistema de las células T es débil, como pasa en la rinitis vasomotoras, los efectos clínicos son escasos; pero si el defecto es mayor, con pérdida de control de la síntesis de IgE y de las respuestas celulares, los efectos clínicos resultantes son mucho más importantes.

JOHNS y STRANWORTH (513) emitieron recientemente una hipótesis sobre la génesis de las lesiones en la DA. En numerosos estudios, los valores de la IgE eran superiores al del grupo control (244) (43) (237) (174) (447) (175) (311). Considerando el incremento de IgE junto a la depresión de la inmunidad celular adquirida (284) o congénita (261), podría pensarse en una alteración del mecanismo de regulación de la IgE con hiperproducción de la inmunoglobulina, lo cual unido al hecho de que las moléculas de IgE tengan poca afinidad para una amplia gama de Ag, dará lugar a la formación de complejos que una vez depositados en la piel serían responsables de las lesiones dermatológicas en los pacientes con DA.

Según M. B. SULZBERGER (481) en el mecanismo de la atopía intervienen dos factores decisivos:

A) Producción de la sensibilización atópica:

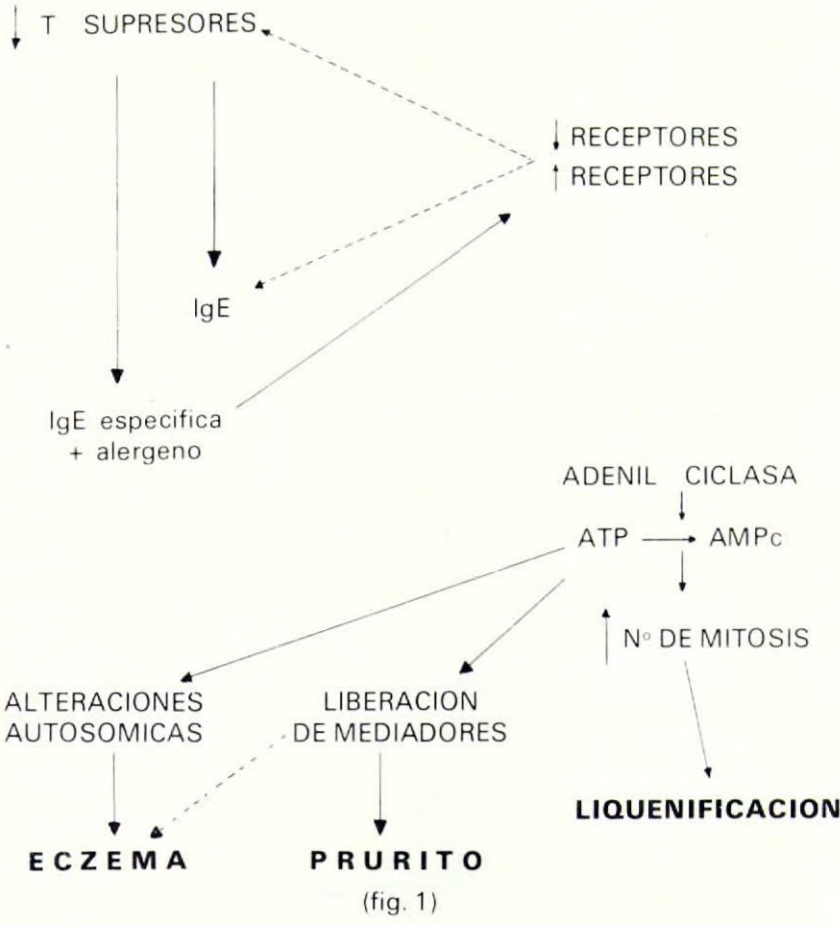
Se produce cuando un alérgeno se introduce en un organismo susceptible de sensibilizarse. Dicho alérgeno penetra por cualquier puerta de entrada natural: piel, mucosa respiratoria y gastrointestinal. Se trata probablemente de un determinante hapténico que tiene que llegar hasta alguna célula que tenga capacidad de producir Ac, casi con seguridad IgE. Esas células creemos que son los macrófagos e ingresan el alérgeno mediante fagocitosis. La IgE que liberan estas células posee gran afinidad por algunas células tisulares, concretamente los mastocitos y células plasmáticas. El punto de fijación específico contiene carbohidratos y es termolábil. Cuando se realiza la transferencia pasiva de la reagina, esta desaparece de la circulación a las 24-48 h. pero permanece fijada en los tejidos durante muchas semanas. Se consideran los sujetos sensibilizados atópicamente, cuando las reaginas están unidas a las células tisulares.

E) Reacción atópica:

Se desencadena cuando el sujeto sensibilizado atópicamente se expone al alérgeno nuevamente. A cada molécula del alérgeno se le unen dos de reagina y ese nuevo complejo estructural es el que induce una reacción enzimática en cadena en las células sensibilizadas que culmina con la liberación de mediadores farmacológicos: histamina, bradiquinina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, etc. con constricción del músculo liso, aumento de permeabilidad vascular y aparición de síntomas consistentes en

asma, fiebre del heno y urticaria. Sin embargo el mecanismo de la DA es mucho más complejo.

Las dos teorías etiológicas antes expuestas, están sustentadas en observaciones ampliamente demostradas y posiblemente tengan una interrelación: el nivel elevado de IgE puede ser el resultado de la disminución de actividad adrenérgica que modula una de las etapas de la producción de IgE, pues se sabe que los agonistas adrenérgicos disminuyen la respuesta de producción de Ac hemocitotrópicos en las ratas y los antagonistas la aumentan. Además ambas vías parecen tener un punto común a nivel de su acción sobre la adenil ciclasa.





## CONCEPTO ACTUAL DE LA ATOPIA:

La definición de atopia continúa pues prestándose a discusión. Recientemente se han establecido cuatro etapas fundamentales para la comprensión del proceso (363):

(A) Su estudio clínico comenzó con COOKE y VAN DER VEER en 1916 (83), englobando bajo el término «Enfermedades por sensibilización a los alérgenos naturales», a un conjunto de procesos como rinitis vasomotoras, asma y trastornos digestivos agudos en relación con una alergia alimentaria. Posteriormente COCA y COOKE en 1923 (77), propusieron el término «Atopia» para referirse a este status clínico, destacando la heredabilidad del proceso. Más adelante COCA y GROVE (78), añadieron un nuevo criterio: la posibilidad de transmitir el proceso mediante Ac termolábiles llamados reaginas. En resumen la atopia según estos conceptos, sería una capacidad anormal de sensibilización múltiple por lo general, a alérgenos comunes en nuestro medio. En todos los estudios las pruebas cutáneas son positivas del 10 al 16%.

(B) Los estudios inmunológicos comienzan realmente con el descubrimiento de la IgE por JOHANSSON y BENNICH (225) y su identificación por ISHIZAKA (212). A partir de entonces se considera que la atopia es un proceso con especial facilidad para la producción de IgE. La sospecha de la existencia de cierta relación entre la presencia de la enfermedad atópica y el aumento de IgE sérica total, llevó a la creencia de que el nivel de IgE tuviese un valor pronóstico del proceso. En ese sentido KJELLMANN (264), destacó la estrecha relación que observaba entre la enfermedad atópica y la IgE en niños menores de dos años. También se ha destacado el hecho que los niños hijos de ambos padres atópicos, se consideran de alto riesgo por poder presentar atopia con mayor frecuencia que el resto de la población. MICHEL (319), determinó la tasa de IgE en el cordón umbilical y confirmó que es más elevada en niños de madres atópicas, por ello lo considera como un indicador fiable que predice un ulterior desarrollo de atopia. La elevación de la IgE sérica total refleja una síntesis aumentada de IgE específica y realmente pone de manifiesto una aptitud genética (306). Sin embargo con la edad, la relación atopia y nivel de IgE va siendo menor. Así en la adolescencia la IgE alcanza un valor máximo de los 10 a los 15 años para disminuir a continuación. Por tanto la prevalencia de la atopia aumenta hasta los 24 años. En el adulto, el 2% de los sujetos no atópicos tienen una tasa superior a las 300 UI/ml mientras que el 24% de los asmáticos y el 40% de los riniticos tienen una tasa normal.

Sin embargo, el valor diagnóstico del nivel de IgE es relativo, pues no sólo está elevado en estos procesos sino también en afecciones que cursan con ciertos déficits inmunitarios: mucoviscidosis y parasitaciones



intestinales, como reflejo de una respuesta fisiológica suscitada en condiciones concretas. Estas consideraciones han animado a algunos autores a proponer un screening diagnóstico de la atopía para la investigación simultánea de diversos tipos de IgE anti-alergenos naturales.

(C) Se ha llegado a la conclusión que existe una disfunción linfocitaria patente, después de investigar las causas de las respuestas anómalas IgE específica. Esa disfunción consiste en:

1. Depresión de la inmunidad celular en los atópicos como testimonio de las frecuentes infecciones virales y bacterianas que padece el recién nacido portador de DA.

2. Disminución de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada a los Ag microbianos.

3. Depresión del número total de linfocitos T.

4. Hiporreactividad a los mitógenos como PHA, ConA (127), así como a los Ag tuberculina y candidina (293).

Recientemente STRANNEGARD (472), parece haber demostrado una diferencia relativa de los linfocitos T supresores en los atópicos. La importancia de esta subpoblación se traduce en la regulación de la respuesta IgE (Ts OKT<sub>8</sub>). Entre las causas de esta deficiencia de T supresores, se habla de:

1. La existencia de un bloqueo beta-adrenérgico (56).

2. Una sensibilidad aumentada a los efectos inhibidores de la histamina sobre la actividad linfocitaria.

El mecanismo íntimo de la anomalía consistiría en una particular susceptibilidad de los linfocitos T al AMPc (471). Según STRANNEGARD (472), los linfocitos T inactivos son preferentemente los T supresores no específicos de Ag. El desequilibrio T sup-T helper, conduciría a la producción excesiva de IgE específica. Podría establecerse un círculo vicioso en razón a la liberación de histamina consecutiva a la interacción de los alérgenos y Ac reagénicos correspondientes.

En 1979 FINEMAN y col. (336) descubrieron en cuatro pacientes nacidos de familias atópicas, que eran portadores de niveles elevados de IgE e hipogammaglobulinemia transitoria. En estos casos se habló de una alergia alimentaria con déficit de T supresores asociados a T helper. En ellos observó la desaparición de la hipogammaglobulinemia transitoria coincidiendo con la restauración de una actividad helper normal, sin relación con el aumento de IgE y de Ac anti-alimentos. Ese déficit de linfocitos T supresores es genético y podría jugar un papel importante en la determinación de la atopía.

(D) A partir de los estudios de KATZ (336) se considera la cuarta etapa. Este autor estudia la actividad T supresora de los animales de experimentación que habían sido sometidos a irradiación y administración de ciclofosfamida y llega a la conclusión que, en el ser humano, algunos estímulos



exógenos accidentales podrían deprimir dicha actividad y entre esos estímulos juegan un papel importante las infecciones virales. Además existiría una respuesta IgE constante a los alérgenos, no detectable en condiciones normales, de regulación de los linfocitos T. Se produciría simultáneamente un estímulo alérgico y una infección viral que deprimiría a los T supresores. La respuesta IgE no estaría controlada por un mecanismo depresor normal, sino que desaparecería el umbral más allá del cual se expresaría el fenotipo alérgico. Es lo que KATZ denominó «Emergencia alérgica» o «Allergic break-through». Cuando la infección viral cura, la actividad de los T supresores vuelve a la normalidad, sin embargo no se sabe si es suficiente con la restauración del mecanismo depresor para que la respuesta IgE disminuya y la manifestación alérgica desaparezca. Parece ser que en los atópicos ese retorno a la normalidad es insuficiente para impedir que la respuesta IgE evolucione por su propia cuenta. Sobre la base de la alta frecuencia de curaciones que se producen durante la pubertad, se ha sugerido también que las hormonas sexuales constituyan el estímulo necesario para elevar el umbral del mecanismo supresor y permitan el retorno a la normalidad de la respuesta idéntica. El estado de salud o fenotipo alérgico representa las oscilaciones que sufre un estado dependiente de la importancia relativa de la alteración de un mecanismo depresor del poder del estímulo alérgico y del umbral de reactividad a la respuesta IgE. Se deduce por lo tanto, que el entorno desempeña un papel totalmente secundario.

Se han propuesto una serie de mecanismos patogénicos para la DA, unos reales y otros hipotéticos:

I. Mecanismo de la IgE propuesta por WIDE en 1967. Está mediado por la degranulación del mastocito. Presenta:

- Prueba cutánea + inmediata (leída a los 20 minutos).
- PK frío y liberación de histamina +.
- Activación del complemento -.

II. Mecanismo de la IgG<sub>4</sub> descrito por PARISH en 1970 (360). Intervendría el mastocito en un mecanismo parecido al anterior, por las propiedades anafilácticas de la IgG<sub>4</sub> (excepto que esta posee termorresistencia a 56° durante 30 minutos; el PK calentado es +).

III. Mecanismo de la IgG descrito por SOOTHIL en 1973 a nivel humano, tendría:

- Prueba cutánea positiva tardía (4-6 h.).
- Activación del LH y PK -.

IV. Mecanismo de la IgG<sub>02</sub> demostrado sólo a nivel experimental por MALLEY en 1974. Su mecanismo es similar al anteriormente expuesto.

V. Mecanismo de la IgG anti-IgE, descrito por BROSTOFF en 1978, que tendría:

- Prueba cutánea + a las 4-6 h.

- Activación del complemento +.
- No interviene el mastocito por lo que los mecanismos LH y PK son -.

VI. Un último mecanismo propuesto sería el mediado por la IgG anti-IgG<sub>4</sub>, aún en estudio.





## Capítulo 6

# ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS

### TRASTORNOS VASCULARES, SUDORALES Y SEBACEOS.

En la DA existen una serie de trastornos vasomotores cutáneos, sudorales y sebáceos que poseen un valor diagnóstico relativo, pero que pueden contribuir sin embargo al mejor conocimiento de su fisiopatología (160). Las alteraciones de la función vasomotora, sudoral y sebácea en los pacientes atópicos pueden ser interpretadas satisfactoriamente si aceptamos la teoría del bloqueo constitucional de los receptores  $\beta_2$  y  $H_2$ .

#### A) REACCIONES VASCULARES ANORMALES:

Es frecuente observar una serie de respuestas vasculares cutáneas un tanto especiales. Entre ellas destacamos:

##### 1. *Dermografismo blanco:*

Fenómeno descrito inicialmente por EBBECKE en 1917 (103), fue estudiado más profundamente por WHITFIELD en 1938 (535). Consiste en la aparición de una línea blanca tras friccionar la piel del paciente con un objeto romo, lo que contrasta notablemente con la línea roja que surge habitualmente en el dermatografismo común y en la triple reacción de LEWIS.

La línea blanca se obtiene con mayor nitidez si la frotación se realiza en piel afectada por la DA, no surgiendo en la piel indemne por lo general. Sin embargo ese concepto es un tanto ambiguo en realidad ya que a pesar de ser muy característico de la DA no es patognomónico de la enfermedad, pudiéndose observar este tipo de respuesta en otros procesos (405). La causa probablemente se debe a una vasoconstricción dada la rapidez con que se produce el blanqueamiento, lo cual parece estar íntimamente relacionado con la existencia de una constricción arteriolar que puso de manifiesto RAMSAY en 1969 (403), mediante unos registros métricos del pulso

fotoeléctrico que determinaron en pacientes con DA. Esta reacción es independiente de las influencias neurales pues no se bloquea con la atropina o la procaina, como observaron REED y col. (405).

Parece ser que la explicación de la palidez que surge durante el dermografismo blanco en la DA, es la reducción del flujo sanguíneo cutáneo. KLEMP y STABERG (271) utilizando el método  $Xe^{133}$ , local y atraumático, pudieron demostrar que al frotar la piel del paciente con DA, se produce simultáneamente el dermografismo blanco y la disminución del flujo sanguíneo en todos los casos, mientras que en sujetos normales tras la fricción se produce un aumento del flujo sanguíneo sin llegar a producirse el dermografismo rojo.

### *2. Palidez facial:*

Se detecta en los pacientes con DA tras una observación detenida y permite la identificación de estos enfermos desde un principio. Sin embargo no sabemos si se debe a una vasoconstricción, a un edema por vasodilatación o simplemente a un engrosamiento cutáneo.

### *3. Blanqueamiento retardado a los agentes colinérgicos:*

Observado por vez primera por LOBITZ y CAMPBELL (292), consiste en el blanqueamiento paradójico de la piel alrededor del punto de inyección intradérmica de cloruro de acetil colina o metacolina en estos pacientes. Este blanqueamiento se produce en un período de tiempo de 3-5 min. después de la inyección tras la fase enrojecimiento. Persiste de 15 a 30 min. y se ha sugerido que el test de blanqueamiento retardado es claramente específico del síndrome atópico produciéndose en el 70% de los casos de DA y en el 50% de los sujetos con ERA sin dermatitis (531). Sin embargo para otros autores carece de significación diagnóstica (111) (505), ya que han podido demostrar claramente como esa misma reacción se produce en la DCA y en la dermatitis seborreica. Esta reacción también se produce en las áreas de piel respetadas por la dermatitis en pacientes con DA (507).

El mecanismo de producción es controvertido, pues LOBITZ y CAMPBELL (292) lo atribuyeron a una vasoconstricción paradójica. Posteriormente se sugirió que la causa es un edema fluido en la piel que determina el color blanco y aparece con la vasodilatación, lo que enmascara el eritema.

Con la técnica del medidor del pulso fotoeléctrico (403) y con la tinción Azul de EVANS (86) inyectado intravenosamente, RAMSAY encontró también la evidencia de vasodilatación en el lugar de la inyección de cloruro de metacolina. La posibilidad de que exista una correlación significativa entre el nivel de IgE y la intensidad del blanqueamiento retardado, sugiere dos posibilidades:

A) Asociación genética con características físicas independientes estrechamente unidas al cromosoma.



B) Compromiso directo de la IgE en la producción de edema cuando se produce vasodilatación quizás como consecuencia de estar fijado al endotelio vascular o a mastocitos adyacentes.

El mecanismo de producción de la respuesta blanca tardía, sabemos que se bloquea con la atropina por lo que se ha sugerido que podría ser un efecto muscarínico, pero la procaína no lo interfiere (68). JUHLIN propuso (241) que fuese la noradrenalina, la responsable de esta reacción por varias razones:

1. En sujetos normales la respuesta blanca de la acetil colina puede ser inducida con la noradrenalina.

2. Son cantidades muy pequeñas las que se precisan para blanquear la piel en la DA.

3. La respuesta desaparece en la piel que ha sido tratada previamente con guanetidina.

En la actualidad se interpreta como una evidencia de la hipersensibilidad atópica a los agentes colinérgicos y debido a que este fenómeno se puede observar en otras dermatitis bien podría ser secundario al proceso de inflamación cutánea. Hay que tener en cuenta que la hiperreactividad colinérgica bronquial se considera una característica típica del asma y puede ser utilizada por tanto como criterio diagnóstico de enfermedad de vías respiratorias reactiva (66), lo cual podría extrapolarse a la piel.

También se ha demostrado un aumento de la sensibilidad de los pacientes alérgicos a la estimulación colinérgica (248), que se pone de manifiesto por el aumento de respuesta de la sudoración ecrina.

Recientemente se han estudiado las reacciones vasculares en 100 pacientes con DA frente a la fricción mecánica, a la aplicación tópica del ester del ácido nicotínico y al cloruro de metacolina, tanto en piel afectada como en la aparentemente normal (505). Se observó que:

A) En áreas de piel alterada, tras la fricción aparecía el dermatografismo blanco, blanqueamiento con el ácido nicotínico y el blanqueamiento retardado con la metacolina.

B) En las áreas de piel normal no se aprecia ninguna reacción vascular anormal.

Los autores consideran que las alteraciones descritas como fenómenos secundarios y no nos proporcionan ninguna información definitiva respecto al diagnóstico de la enfermedad.

En resumen, las reacciones vasculares anómalas estarán relacionadas con un trastorno funcional de los receptores beta-adrenérgicos de los vasos sanguíneos. Los síntomas clínicos de vasoconstricción aparentemente paradójica que se presenta en la DA son:

- Dermatografismo blanco en un 80% de los casos.
- Palidez colinérgica tardía en el 70%.

- Ausencia de eritema con la aplicación de rubefacientes en el 55-70%.

## **B) TRASTORNOS DE LA SUDORACION:**

No hay información sobre la existencia de trastorno en la sudoración apocrina. En la ecrina sí se han detectado trastornos complejos. Así, en las lesiones eczematosas hay un aumento de la sudoración espontáneo y provocado experimentalmente. En los atópicos se aprecia:

1. Disminución del nivel de sudoración inducido por la acetil colina.
2. Aumento de la tasa media de excreción.
3. Los beta-bloqueadores no modifican estos parámetros en estos pacientes aunque en los sujetos normales estimulan la sudoración colinérgica.
4. Los beta<sub>2</sub>-agonistas aumentan la sudoración ecrina en verano pero son ineficaces en otoño e invierno dando la impresión de que existe un bloqueo beta menos grave durante la época estival.

5. El sudor es principalmente de tipo colinérgico y contiene más cloruros y menos glucopolisacáridos, por lo que su tensioactividad está aumentada mientras que su velocidad de evaporación termolítica está disminuida correlativamente.

Sabemos que las glándulas sudoríparas ecrinas en los pacientes atópicos tienen menor capacidad de adaptarse al stress adrenérgico invernal porque las catecolaminas estimulan preferentemente las células mucíparas oscuras del anillo glomerular.

Igualmente se han encontrado en el sudor ecrino de los atópicos cantidades elevadas de IgE y esta será la razón probablemente, de la formación de ronchas por inyección intraepidérmica.

Sin embargo, la sequedad cutánea de los atópicos no parece que esté relacionada con estos trastornos sudorales, sino con la pérdida de agua transepidérmica excesiva, debida a la extensa espongiosis eczematosa microscópica que se observa en la epidermis y la pérdida de la función de barrera que tiene su capa córnea.

## **C) TRASTORNOS DE LA SECRECION SEBACEA:**

Contribuyen a la xerosis y se han registrado los siguientes trastornos:

1. Disminución de la tasa de excreción total.
2. Disminución de los productos de origen seboglandular como ocurre con las ceras, el escualeno y los glicéridos.
3. Mayor cantidad de colesterol.
4. Disminución de la superficie y densidad de las glándulas sebáceas.



## FACTOR PSIQUICO

Los pacientes atópicos sufren trastornos del comportamiento con crisis de inquietud; son fácilmente impresionables y crean en ocasiones situaciones hostiles en el seno familiar. Estas alteraciones que inicialmente se consideraban como una manifestación más del proceso, en la actualidad se interpretan como consecuencias y no como causa, por la mayoría de los autores, aunque existen algunos grupos aún que dudan de ello (10).

GRIGIAC estudió en su Tesis Doctoral en 1958 (156) el área psíquica y las relaciones madre-hijo en diferentes casos de DA del recién nacido. Llegó a la conclusión que esa relación madre-hijo se encuentra alterada en el curso del eczema y que una superprotección secundaria, ocasiona en algunos pacientes un brote de asma que sucede o acompaña al eczema. Este autor considera que el tratamiento psicoterápico es muy delicado e incluso en ocasiones pueden ser inoportuno y contraproducente.

La DA puede exacerbarse por el stress emocional (218). Utilizando sustancias placebo se estudió la respuesta electromiográfica del músculo frontal al tiempo que el paciente recibía instrucciones de relajación. Se encontró un descenso constante en el área afectada y una disminución del prurito así como de las fases de bioretroalimentación registradas en el EMG (electromiograma).

## ACETIL COLINA

SCOTT y col. (449), mediante un método de espectro-fotometría determinaron los niveles de Ach en trozos pequeños de biopsias cutáneas, tanto en individuos normales como en pacientes afectados de diversos procesos entre ellos la DA. Obtuvieron los siguientes resultados:

- Normales: valores medios de 1  $\mu\text{g/gm}$ .
- Dermatitis atópica 15  $\mu\text{g/gm}$ .
- Eczemas exógenos 5'1  $\mu\text{g/gm}$ .
- Urticaria colinérgica 5  $\mu\text{g/gm}$ .
- Neurodermitis 2  $\mu\text{g/gm}$ .

Por tanto la DA es el proceso que mayores niveles de Ach presenta y se ha tratado de establecer correlación entre dichos niveles y la severidad del cuadro clínico. Se comprobó que los valores permanecían elevados durante los períodos de remisión del proceso, también se comprobó que la administración repetida de esta sustancia inducía la aparición de la respuesta de blanqueamiento retardado de la piel normal. En consecuencia este grupo apunta la posibilidad de que la Ach tenga un papel patogénico en la DA lo que es muy importante, sobre todo si se piensa en la posible función que tiene la Ach en la regulación y estimulación de la liberación de

histamina. Sin embargo esta experiencia ha sido criticada desde el punto de vista del método utilizado para la demostración de la Ach que no ha sido considerado como óptimo, por lo que se deberán realizar nuevos estudios que confirmen esta experiencia.

Posteriores estudios de CHLEBAROV (709), demostraron un aumento de la Ach en sangre de niños con DA o con asma, pero con niveles normales de colinesterasa en suero. SCHEIDEGGER (441) sin embargo, detectó valores altos de acetilcolinesterasa en la piel de los pacientes afectos de DA. Estos estudios aislados tienen una importancia relativa y su interpretación, dentro del complejo cuadro que es la DA, es difícil de realizar y bien podría ocurrir que influyesen determinados factores de la inflamación o de la preparación de los tejidos como artefactos de técnica y determinen el falseamiento de los resultados.

Sin embargo a pesar de todo lo expuesto, sería muy útil poder disponer de mayor información sobre la Ach, ya que es conocida la tendencia de los pacientes con DA a padecer una sensibilidad anormal a los agentes colinérgicos. Podría existir, al menos hipotéticamente, un puente de conexión entre el SNC y la conocida interrelación de las influencias emocionales en la DA, en forma de una neurotransmisión colinérgica anormal.

## **CATECOLAMINAS**

Las catecolaminas vasoactivas son:

1. Adrenalina (epinefrina).
2. Noradrenalina (norepinefrina).
3. Dopamina.

La noradrenalina constituye el 95% de las catecolaminas cutáneas. SOLOMON y col. (463), observaron que los niveles en orina de las catecolaminas eran normales en pacientes con DA, pero si se administra de forma exagerada noradrenalina marcada con  $C^{14}$  se excreta menos de lo normal, al mismo tiempo que parece estar incrementada obligatoriamente en la piel de los atópicos. MOLLER (329) demostró que la noradrenalina está aumentada en la piel inflamada y BAMSHAD (18) encontró elevada la producción de las enzimas degradantes de la noradrenalina, como la catecol-O-metil transferasa, en la piel de los pacientes con DA.

A diferencia de la reactividad observada con la Ach, en los pacientes asmáticos se ha observado una reducción de las respuestas metabólicas para la adrenalina intravenosa, como ocurre con la glucogenogénesis. Ello ha constituido un soporte para la teoría del bloqueo beta-adrenérgico de SZENTIVANYI (482). Sin embargo estudiando la vasoconstricción cutánea, JUHLIN (240) pudo demostrar la existencia de una disminución del umbral



a la adrenalina administrada iontoforéticamente y a la noradrenalina. Este autor sugiere que el fenómeno de blanqueamiento retardado podría estar relacionado con una liberación de noradrenalina inducida colinérgicamente (242).

Los receptores celulares para las catecolaminas han sido clasificados como alfa y beta, dependiendo de sus respuestas relativas a la noradrenalina, adrenalina, e isoprenalina (isoproterenol). Recientemente se ha detectado un aumento del número de receptores alfa-adrenérgicos en los leucocitos de sujetos atópicos (439). El hallazgo constante de piloerección que se observa en la piel de los pacientes afectados de DA no es más que un reflejo del alto nivel del tono alfa-adrenérgico.

Entre los sujetos asmáticos que poseen un descenso significativo del umbral de la fenilefrina para la dilatación pupilar y vasoconstricción cutánea, HENDERSON y col. (191) demostraron la existencia de una hiperreactividad alfa-adrenérgica. BARNES y col. (20), encontraron una correlación entre el asma nocturna y la depresión circadiana de la adrenalina plasmática y sugirieron la existencia de una liberación de histamina alta por el mastocito sensibilizado con producción de broncoconstricción. Por ello tendría sumo interés el estudio de los cambios circadianos similares catecolamina-histamina, que pudiesen producirse en el prurito nocturno severo de la DA.

## **PROSTAGLANDINAS**

En la actualidad sabemos poco del posible papel que puedan desempeñar las prostaglandinas en la DA. JUHLIN y MICHAELSSON (243) observaron que la PGE<sub>1</sub> inducía una respuesta lenta de vasodilatación aunque anteriormente no se hubiese observado esa respuesta (460).

Los hallazgos recientes sobre los leucotrienos (derivados del ácido araquidónico) permiten considerarlas como idénticas a las SRL (sustancias de liberación lenta) y están presentes en los leucocitos, lo cual aumenta el interés por ellas y permite sospechar su relación con la DA.

## **QUININAS**

En pacientes con DA activa, se ha observado una respuesta vasodilatadora reducida tras la administración intracutánea de bradiquinina o kalicreína. Esta reacción desaparecería con la remisión clínica del proceso (317). WINKELMAN (540) encontró quinínógenos elevados en sangre en algunos pacientes con DA severa observando además como era rara la ausencia de respuesta a la quinina tras la exposición de la piel atópica a la luz ultravioleta.

## ACIDO NICOTINICO

La aplicación tópica de ácido nicotínico o de sus ésteres, como es el caso del Trafuril de Ciba-Geygi, determina normalmente la aparición de un eritema o blanqueamiento local. Esa respuesta ha sido observada por diferentes autores (338) (446). Sin embargo la piel afectada de DA o incluso de DCA no da esa respuesta en el 50-90% de los pacientes.

Ese efecto colinérgico ha sido considerado como nicotínico (41) ya que la reacción es bloqueada por la dihidroergotamina, pero no por la procaína. La mayoría de las experiencias sugieren que es una respuesta debida a la vasoconstricción.

En resumen, clínicamente estos pacientes poseen una respuesta autonómica anormal en la piel, presentando:

1. Dermografismo blanco.
2. Palidez de aparición tardía.
3. Aumento del tono vasoconstrictor de arterias digitales.
4. Sensibilidad anormal a los agonistas alfa-adrenérgicos del músculo liso pilo-motor.
5. Respuesta exagerada de las glándulas sudoríparas a la Ach.
6. Ausencia del efecto potenciador del Propanolol (bloqueante beta-adrenérgico) de la estimulación inducida por la Ach de las glándulas sudoríparas.

En los atópicos existe una disminución del umbral del prurito, que se cree debido a una respuesta menor de los receptores beta-adrenérgicos lo cual aumenta la excitabilidad de las neuronas. El aumento anormal de proliferación de las células epidérmicas como respuesta al rascado, también se ha atribuido a una disminución en la respuesta beta-adrenérgica.

Se ha demostrado que en las lesiones cutáneas de la DA existe un aumento de los niveles de Ach, noradrenalina y catecol-O-metil transferasa.

## ADENOSIN MONOFOSFATO CICLICO (AMPc) Y ADENIL CICLASA

SZENTIVANYI en 1968 emitió la teoría del bloqueo beta-adrenérgico (482). Con ella podía explicar gran parte de los fenómenos que se presenta en el síndrome atópico y que aparentemente no están relacionados. Según éste autor, la atopia podría ser considerada como la consecuencia de un desequilibrio adrenérgico causado por un incremento de la actividad alfa-adrenérgica, por una disminución de la actividad beta-adrenérgica o ambas posibilidades y proponía una causa en concreto: un error innato del metabolismo de la enzima Adenil Ciclasa, lo que conduciría a una deficiencia en la actividad del receptor beta. SZENTIVANYI hizo todas las consideracio-



nes de la teoría del bloqueo beta-adrenérgico para el asma bronquial inicialmente, con la intención de hacerlas extensivas y aplicables a otras expresiones clínicas de atopia, como es el caso de la DA.

En los asmáticos se ha comprobado que tras estímulos con adrenalina, se produce un incremento del AMPc urinario inferior al que se observa en sujetos normales (29) (533), así como una disfunción en la agregación plaquetaria (458) lo que indica que existen receptores alterados en las plaquetas. También se ha observado una disminución de respuesta a la estimulación beta-adrenérgica con la isoprenalina en los leucocitos de pacientes con DA o asma (456) (365) (368). Igualmente existen bajos niveles de catecolaminas en el plasma (462) y una alteración en la disposición de estas sustancias en la piel de estos pacientes (459), lo cual sirvió de soporte a los postulados emitidos por SZENTIVANYI.

En la actualidad sabemos que en el control del AMPc intervienen numerosas enzimas y es posible que existan diferentes anomalías genéticas que puedan determinar, al menos teóricamente, una disminución de la respuesta beta-adrenérgica. SZENTIVANYI proponía una deficiencia de la adenil ciclasa en la piel de estos pacientes que no ha podido ser demostrada ya que los estudios realizados en biopsias cutáneas demuestran una actividad normal de dicha enzima (323). Otra posibilidad sería una alteración de la AMPc fosfodiesterasa, enzima encargada de la degradación del AMPc. Si ésta enzima estuviese en hiperproducción o al menos tuviese una afinidad por el sustrato anormal, el efecto sería el mismo que el obtenido con una actividad escasa. Es una hipótesis aceptable ya que sabemos que la teofilina tiene un poder inhibidor específico de la AMPc-fosfodiesterasa y un efecto positivo de tipo sintomático en el tratamiento del asma. Sin embargo HOLLÁ y col. (202) no encontraron diferencias en biopsias de piel lesionadas y aparentemente sana, tanto en atópicos como en controles. También se ha estudiado la actividad de la proteinquinasa AMPc-dependiente sin encontrar nada anormal (324). KUMAR y col. (279) por el contrario, refieren haber observado en la piel atópica una escasa o nula estimulación de la actividad enzimática en presencia del AMPc, lo cual sugiere que en la piel de estos pacientes existen una o varias enzimas alteradas.

Dermatológicamente la teoría de SZENTIVANYI mostraba gran interés (104), por ello era fundamental comprobarla suficientemente. Una de las mayores complicaciones que tenía, era la actividad reducida de la adenil ciclasa por célula. Por tanto se precisaba aumentar considerablemente la celularidad en la lesión atópica. El incremento celular por unidad de peso de piel total, se puede conseguir mediante la producción de acantosis y la presencia de un infiltrado celular. Inicialmente se pensó que la actividad de la adenil ciclasa podría medirse indirectamente al expresar los resultados en términos de un metabolito cuyo valor fuese constante por célula y se optó



por el contenido de DNA en las lesiones de eczema (321). El estudio se realizó en biopsias de pacientes atópicos tanto de piel afectada como aparentemente sana y en biopsias de controles sanos. En la piel de los atópicos no se detectó descenso del nivel de la enzima. En la piel no afectada de los pacientes atópicos se apreció un débil incremento que probablemente represente cambios acantósicos ocasionales no visibles al exámen clínico. Sin embargo estos resultados no anulan la teoría de SZENTIVANYI por dos razones:

1. Las células diana podrían ser deficientes en adenil ciclasa, pero esas células no están suficientemente bien identificadas y aunque podemos afirmar que no son células escamosas o de la basal, podrían ser fibroblastos o células de estructura especializada tales como glándulas sudoríparas. Esta hipótesis ha sido sostenida por MALI (300) tras observaciones histológicas de lesiones primarias de DA.

2. La lesión bioquímica no tendría que ser una deficiencia de la adenil ciclasa, sino más bien radicaría en un paso concreto, como puede ser la activación del sistema fosforilasa por el AMPc. Una modificación de este tipo respetaría los principales argumentos de la teoría de SZENTIVANYI.

Las propiedades y el papel fisiológico de la adenil ciclasa en los procesos de control celular, han sido estudiados en diversas ocasiones (420) (476) (477) (478). Existen claras evidencias de que la adenil ciclasa es idéntica al receptor beta-adrenérgico. Se ha sugerido que podría actuar como mediador de la respuesta celular en la pared de la célula, frente a la adrenalina. La enzima sería activada por algunas hormonas extracelulares en algún lugar de su superficie externa, mientras que la interna catalizará la formación de AMPc en la reacción:



El AMPc actúa en numerosas vías metabólicas intracelulares como la glicolisis y la lipólisis. En muchos tejidos se ha demostrado la actividad de esta enzima. En general es activada por la adrenalina y otras catecolaminas, pero hay otras hormonas que también la activan como el glucagón a nivel del músculo cardíaco e hígado y hormonas tróficas en el tejido apropiado. Sin embargo, en la piel de los mamíferos no se han encontrado indicios de actividad de la adenil ciclasa.

Las primeras técnicas para medir la adenil ciclasa dependieron de la estimulación del sistema fosforilasa por el AMPc. Se insistió al principio más en la medida de la radioactividad incorporada dentro del AMPc a base de marcar el ATP con  $C^{14}$  o  $P^{32}$  como sustrato.

MIER y col. (322) utilizaron el método de RABINOWITZ y col. (389), con algunas modificaciones que aumentaban sustancialmente la sensibili-



dad del método para estudiar algunas propiedades de la enzima en la piel del cobaya. Entre otras conclusiones, han sugerido que la adenil ciclasa no actúa como un beta receptor en la epidermis sino como mantenedor de un nivel estable de AMPc, lo cual es compatible con la idea de que la epidermis no posee innervación adrenérgica.

Se ha insistido numerosas veces, en la respuesta normal que se produce en los individuos atópicos frente a determinados mensajeros químicos locales tales como las catecolaminas. Los estudios con modelos experimentales (cobayas desequilibrados hipotalámicamente y animales tratados con Bordetella Pertussis) indican que esta anomalía podría radicar en un desequilibrio entre los sistemas alfa y beta adrenérgicos, dado que estos animales, modelos experimentales, presentaban marcadas alteraciones en sus respuestas farmacológicas e inmunológicas que reproducen muchas de las características del síndrome atópico.

Con cierta frecuencia se ha observado una alteración sistémica de las respuestas beta-adrenérgicas en individuos con asma bronquial alérgica severa y persistente (407) (320). Sin embargo su mecanismo de producción no está suficientemente aclarado. Se ha pensado que un factor que podría justificar esas alteraciones sería la terapia broncodilatadora que esos enfermos utilizan de forma continua dada la cronicidad del proceso (366) (222). La DA es un proceso que frecuentemente se presenta asociado a una hiperreactividad bronquial a los agentes colinérgicos, niveles séricos elevados de IgE y en algunos casos desarrollo de asma (308) (470). Por ello PARKER y col. (365), decidieron estudiar pacientes con DA que nunca hubiesen seguido tratamiento broncodilatador y observaron que los leucocitos circulantes de estos pacientes, tienen una disminución de la respuesta del AMPc in vivo a las catecolaminas. Con posterioridad, en pacientes con DA severa, pusieron de manifiesto la existencia de una disminución significativa de los niveles de AMPc linfocitaria no estimulado y de las respuestas AMPc absolutas a sustancias tales como teofilina, adrenalina, isoprenalina, salbutanol y PGE<sub>1</sub> (367), mientras que en los casos moderados del proceso sólo se producía una disminución de la respuesta a la teofilina (369). También se encuentran alteradas las respuestas de los linfocitos purificados. Las alteraciones observadas en el metabolismo AMPc leucocitario, son similares en general a las del asma bronquial severo donde los niveles de AMPc no estimulado estaban disminuidos. En los asmáticos se mantienen normales las respuestas a la PGE<sub>1</sub> aunque en los más afectados, a veces se presenta una reducción a esta prostaglandina. Sin embargo en los eczemas severos se observa una disminución estadística y significativa en esta respuesta. Por el contrario la reacción a la isoprenalina se afecta mucho.

En síntesis, ya que hay alguna reducción en los niveles del AMPc, PGE<sub>1</sub>,



y en la respuesta a la teofilina, el defecto no va a estar limitado totalmente al sistema beta-adrenérgico per se. Existen varias posibilidades:

a) Disminución de las concentraciones del sustrato ATP.

b) Disponibilidad de la adenil ciclasa.

c) Pérdida de un cofactor en la respuesta adenil ciclasa tal como el GTP o acoplamiento inefectivo entre los receptores hormonales y la ciclasa.

\* Sin embargo, en contra de esto último está la disminución de la respuesta a la teofilina. Si se acepta que el mecanismo consiste en un incremento de la actividad fosfodiesterasa, la enzima parece ser relativamente resistente a la teofilina. También podría estar relacionada la magnitud de la alteración con la actividad clínica del proceso inflamatorio de la piel. Los cambios parecen ser, al menos en parte, congénitos reflejando la severidad de la enfermedad cutánea subyacente.

Conclusiones similares, se han extraído en el asma bronquial donde individuos con largos periodos de inactividad clínica tienen respuestas normales o casi normales. La disminución de la respuesta a las catecolaminas en la DA, es similar a la observada en la psoriasis (166).

Aunque la base del defecto en la DA requiere más estudio, algunos autores han propuesto que la actividad vascular cutánea esté alterada en esta enfermedad. Se han estudiado las respuestas proliferativas in vitro de las biopsias cutáneas de individuos con DA (64). Por el contrario la inhibición de la replicación celular por las catecolaminas, sólo se observó en piel normal y no en la alterada (519), lo cual sugiere que la DA está asociada a un defecto en la respuesta catecolamínica cutánea, similar a la observada en los linfocitos. Con posterioridad se ha comprobado midiendo directamente la respuesta AMPc en la piel que las producidas a la isoprenalina absoluta máxima eran normales mientras que los niveles de AMPc no estimulados estaban dos veces aumentados sobre su valor normal.

RING y col. (418) consideran que las respuestas del AMPc en la DA son normales no sólo como consecuencia del bloqueo beta-adrenérgico sino también de una hiperreactividad colinérgica y pueden jugar un papel importante en la patogenia del proceso. Este grupo había observado:

a) En leucocitos de sangre periférica:

1. En sujetos atópicos: un débil aumento aunque significativo, del AMPc intracelular tras el estímulo con adrenalina y una elevación significativamente mayor del GMPc intracelular después de ser estimulados con metacolina.

2. Tanto en atópicos como en normales: un ligero incremento del AMPc y del GMPc intraleucocitario tras la acción del Levamisol (agente inmuno-modulante).

b) En plaquetas tanto en atópicos como en sujetos normales:



1. Disminución de la concentración del AMPc plaquetario tras estímulo con adrenalina.

2. Ningún efecto de la metacolina sobre los niveles de GMPc plaquetario.

HERLIN y col. (195) estudiaron la citotoxicidad de base celular Ac-dependiente (CCAD) y las respuestas del AMPc a los agentes estimulantes en pacientes con DA moderada y severa. Encontraron:

- Depresión de la CCAD en ambas formas clínicas de DA.

- Un descenso de las respuestas del AMPc a la isoprenalina e histamina, más variable en la DA severa.

- Sólo en los pacientes con DA severa, se pudo comprobar que la formación del AMPc con  $PGE_1$  estaba disminuida.

Debemos tener presente que la CCAD está inhibida por los mismos agentes que incrementan el AMPc. En el grupo de DA severa, se obtuvo una inhibición reducida que estaba inducida por la isoprenalina y la histamina pero no por la  $PGE_1$ . Esto hace pensar que una supresión general de la activación de membrana puede explicar las respuestas reducidas del AMPc para varios agentes estimulantes y una citotoxicidad monocitaria deficiente.

SAFKO y col. (436), estudiaron el comportamiento de los mononucleares de pacientes con DA y de sujetos normales tras la exposición a la  $PGE_1$ , histamina e isoprenalina y observaron en los pacientes atópicos una disminución de la respuesta del AMPc en los normales que producía una desensibilización heteróloga de dichas células en el plazo de 15 min. y persiste durante días, con una recuperación gradual de las respuestas del AMPc de forma más o menos paralela a las de las células de los pacientes con DA. Estos hallazgos podrían justificar la teoría del bloqueo beta-adrenérgico de SZENTIVANYI y la respuesta AMPc leucocitaria deprimida a múltiples agonistas que se observa en la atopia.

También se ha estudiado en estos pacientes la respuesta del AMPc linfocitario en sangre periférica frente a la isoprenalina, la  $PGE_2$  y la histamina, tanto en presencia como en ausencia de PEDI (potente inhibidor de la fosfodiesterasa) (11). En comparación con el grupo control, no observaron diferencias en los niveles basales del AMPc de los atópicos. Se obtuvo:

- a) En presencia de PEDI, el grupo de los pacientes atópicos presentó alteraciones en las respuestas del AMPc frente a la isoprenalina y a la  $PGE_2$ .

- b) En ausencia de PEDI, esas diferencias de respuesta del AMPc en el grupo control y en el atópico, se exageraron aún más.

Esto indica que en la DA los linfocitos muestran respuestas alteradas no sólo a nivel de los receptores beta-adrenérgicos sino incluso a niveles no relacionados con la actividad de la adenil ciclasa. Estas observaciones



coinciden con la hipótesis de la existencia de un aumento de la actividad de la fosfodiesterasa leucocitaria.

## HISTAMINA

WILLIAMS (537) comparó las respuestas de la temperatura cutánea en diferentes áreas anatómicas tanto en individuos normales como en pacientes con DA, tras la administración de histamina intramuscular y pudo comprobar que las zonas de mayor eritema en los sujetos con DA correspondían a cara, cuello y zonas de flexión. Como se deduce de esta observación son las mismas que las afectadas habitualmente en este proceso. Esto puede significar simplemente una mayor liberación de histamina en los lugares que sufren inflamación, pero si tenemos presente que el umbral de broncoconstricción por la histamina está disminuido en los asmáticos, podría ocurrir que en estos pacientes exista cierta hiperreactividad por la histamina un tanto peculiar.

Un amplio sector de la investigación de este proceso, ha estado enfocada hacia la histamina, los mastocitos y los basófilos. Los mediadores químicos liberados por los basófilos humanos sabemos que desempeñan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades alérgicas. En concreto, el control de la liberación de histamina por estas células, se realiza mediante parámetros inmunológicos y no inmunológicos, pero existen interrelaciones entre los factores genéticos y la presencia o no de procesos alérgicos. MARONE y col. (303) comprobaron que la edad del donante de las células es un factor más, que influye en la capacidad de liberación de los basófilos cuyo número en sangre es normal pero en piel se han encontrado abundantes mastocitos en las áreas afectadas por la DA (289) (326). Con técnicas distintas varios grupos de investigación han demostrado la existencia de niveles elevados de estas células en la piel afectada por este proceso (234). Incluso mediante técnicas de histofluorescencia, se pudo demostrar que en otras dermatitis existía un aumento de histamina, pero en la DA sus niveles eran igualmente altos tanto en piel normal como en la afectada.

HANIFIN (171) y RING (414), encontraron en ocasiones elevaciones de la histamina plasmática en pacientes con DA. Esto les hizo pensar en la importancia del papel que desempeña la histamina en la mediación de las numerosas anormalidades cutáneas, vasculares e inmunológicas que tienen lugar en el proceso. A pesar de ello este hecho no es constante, sino que sólo se aprecia en pacientes con DA severa y de forma transitoria, lo que probablemente se deba a la disminución de histamina, a un clearance renal rápido o a ambas cosas.



En numerosas investigaciones se ha podido confirmar que existe un umbral de liberación de histamina por los basófilos bajo. Así ISHIZAKA y col. (215) observaron que a concentraciones mínimas de estímulos, se producía una liberación máxima de histamina in vitro por los leucocitos, actuando como anti-IgE. Dicha liberación es similar en la IgE ligada a estas células. LEBEL y col. (286) detectan un aumento de la liberación de histamina utilizando metacolina e iotalamato, para estimular los leucocitos de 16 pacientes con DA. FANTOZZI y col. (113) observaron la existencia de células mastocitarias de rata con capacidad para liberar histamina con bajas concentraciones de Ach (de  $10^{-13}$  a  $10^{-9}$  M). Todos estos hallazgos refuerzan la idea de que los mecanismos de control de los basófilos y mastocitos son defectuosos, como sugiere la teoría del bloqueo beta-adrenérgico de SZENTIVANYI (482). Su liberación por los agentes colinérgicos podría explicar alguna de las anormalidades clínicas y farmacológicas observadas en la DA.

En el momento actual el papel desempeñado por la histamina en la patogénesis de la DA no es concluyente, a pesar de que muchas de las características de la enfermedad podrían estar relacionadas con un exceso de histamina en sangre y en tejido. En la hipótesis de SZENTIVANYI se responsabilizaba de muchas de las anormalidades del síndrome atópico a la existencia de una alteración del equilibrio de los mecanismos reguladores celulares, consecutiva al bloqueo de los receptores beta-adrenérgico. Existen algunos trabajos que refuerzan y dan base a esta hipótesis. CARR y col. (64) estudiaron la síntesis de DNA en cultivos epidérmicos de individuos normales y de sujetos con DA y en estos últimos pudieron comprobar que no existía la habitual inhibición de la síntesis del DNA como consecuencia de la respuesta a los agonistas beta-adrenérgicos. REED y col. (408) demostraron en los leucocitos de pacientes con DA, la existencia de una respuesta a los beta-agonistas en términos de parámetros funcionales y generación de AMPc. También se ha demostrado la disminución de la respuesta del AMPc leucocitario a la histamina (57) y a la PGE<sub>1</sub> (369), por lo que se cree que el defecto no estaría limitado estrictamente al beta-receptor. Esta hipótesis se basa en la existencia de un número normal de beta-receptores en la superficie de los leucocitos de estos enfermos y que servirían para la unión específica beta-antagonistas radioligados (Dihidroalprenolol- $H^3$  e Hidrosibenzilpindolol- $I^{125}$ ) (133) (461). POCHET y col. (382) sugirieron la existencia de una disminución de la afinidad para la unión de los leucocitos mononucleares de los pacientes con DA. Recientemente SZENTIVANYI (483) y SANO (439) pusieron de manifiesto la existencia, en los leucocitos de los atópicos, de un aumento de la unión de los receptores alfa y beta, lo que podría explicar el incremento de la sensibilidad alfa-adrenérgica que se



observa en los asmáticos y que también podría explicar el porqué de la menor respuesta del AMPc en los leucocitos atópicos.

VENTER y col. (515) realizaron un estudio sobre los Ac anti-receptores y beta-adrenérgico que podrían explicar las respuestas deficientes a los agonistas beta-adrenérgico, aunque no justificarían las respuestas anormales a la histamina y a la PGE<sub>1</sub>. Además se detectaron Ac beta-adrenérgicos en tan sólo una parte de los pacientes alérgicos, indicando tal vez la existencia de una subpoblación atópica distinta. SAFKO y col. (436) demostraron que las incubaciones de los leucocitos mononucleares normales con bajas concentraciones de isoprenalina, histamina y PGE<sub>1</sub>, determinan su desensibilización. Estas células se comportan como leucocitos atópicos en los cuales la estimulación con algunos agentes produce respuestas AMPc subnormales. En este sistema, la histamina desensibiliza en 15 min. y la recuperación se produce muy lentamente a los 3-4 días. La concentración desensibilizante de histamina ( $10^{-6}$  M), está dentro del nivel de plasma y de los niveles tisulares en la DA. La exposición a la histamina in vivo y otros mediadores, pueden dar células con mayor respuesta a las catecolaminas y a otros agonistas, los cuales regularían normalmente la función celular por la vía del AMPc. Este mismo grupo de investigación (67) encontró que al exponer células normales a concentraciones desensibilizantes de histamina, se produce una elevación de la actividad intracelular de la AMPc-fosfodiesterasa. De esta forma los niveles de AMPc inferiores a lo normal en estas células, tras la estimulación con agonistas, se deberían más bien a una disminución de su producción. HANIFIN (172) encontró una actividad AMPc-fosfodiesterasa elevada en las células de pacientes con DA, lo que constituye una nueva aportación para la desensibilización como mecanismo para el bloqueo beta-adrenérgico en la atopia. Este estudio utiliza la elevación del AMPc-fosfodiesterasa de los leucocitos para justificar las anomalías observadas en la DA. El aumento del número de basófilos y mastocitos podría explicar una mayor liberación de histamina en la DA, a consecuencia de la cual se produciría el prurito y el eritema. Como consecuencia de las elevaciones de histamina previamente estimulada por el AMPc intracelular se podrían producir unas depresiones en las funciones leucocitaria (42) (527). Estos hallazgos a cerca de la presencia de niveles elevados de AMPc-fosfodiesterasa junto a la depresión en la respuesta del AMPc tras la exposición a la histamina, en el momento actual requieren nuevas valoraciones e interpretaciones. ROCKLIN y col. (421) han relacionado una subpoblación de células T con los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. El fragmento Fc IgE podría producir un factor supresor de la histamina inducida. Parece ser que en estos pacientes existe una depresión numérica de estas células (22) lo que podría explicar la existencia de niveles altos de IgE sérica en los pacientes atópicos, aunque los estudios actuales in vitro sobre



estos efectos no están aún concluidos. HANIFIN era consciente de haber generado más problemas y dudas que respuestas en el estudio de los mecanismos patogénicos de la DA y así, por ejemplo, aún no están suficientemente definidos los defectos básicos bioquímicos y celulares.

Desde luego, podemos sospechar la participación de la histamina en los casos de DA que cursan con prurito intenso. Sabemos desde hace tiempo, que los antihistamínicos  $H_1$  poseen una eficacia parcial en el proceso. Pero además se ha tratado de determinar los niveles de histamina cutánea en comparación con los plasmáticos en pacientes con DA y en la mayoría de los casos estaban dentro de la normalidad (434). Sin embargo se ha sugerido que a concentraciones fisiológicas existe una reacción anormal de la histamina lo que podría explicar en parte los procesos inmunológicos del proceso. En cuanto al catabolismo de la histamina no parece que existan defectos pronunciados, pero en estudios de mayor precisión se han detectado discretas alteraciones en la actividad enzimática de la histamina N-metil-transferasa. Recientemente se han encontrado niveles elevados de inmunorreactividad de los leucotrienos  $B_4$  ( $LTB_4$ ) en la piel de pacientes con DA y con psoriasis (435). Esta sustancia es un producto de la vía 5-lipo-oxigenasa y dado que desconocemos los mediadores químicos que producen la inflamación en la DA podría tener un papel de determinada importancia en este proceso.

El organismo de un niño sano, reacciona inmediatamente tras la administración cutánea de histamina. La extensión y duración del eritema es significativamente mayor en el niño de más de 3 años, lo que está en relación con la maduración de sus funciones. Se han observado, sin embargo, diferencias en la DA y en la dermatitis seborreica microbiana (466). De esa forma se observó en la DA que existía una alta frecuencia de reacciones con manifestaciones retardadas y que el eritema tiene mayor extensión y desaparece más rápidamente. En conclusión, la reacción débil a la histamina en un individuo, sugiere el diagnóstico de DA pero al no haberse encontrado diferencias suficientes que tuviesen un valor diagnóstico decisivo, debe considerarse como un criterio más.

UEHARA y col. (504) estudiaron en 50 casos de DA, la reactividad vascular mediante inyecciones intracutáneas de fosfato de histamina tanto en piel normal como en piel afectada por el proceso. En todos los casos se observó una disminución de reacción a la histamina en la piel ligeramente liquenificada de estos pacientes. En piel normal tras la inyección intracutánea de histamina se producía una reacción eritematosa normal. Es probable que la reducción a la respuesta de histamina observada en las lesiones de DA sea un fenómeno secundario.

Se ha estudiado la capacidad de adherencia que poseen los leucocitos de sujetos normales y atópicos, evaluándose la influencia de la histamina e





isoprenalina (agonista--adrenérgico). En el grupo de atópicos se incluían DA leve o severa, asma y rinitis (494). No se pudo demostrar una diferencia ostensible en los grupos, en relación con la capacidad de adherencia que tienen entre sí los leucocitos no tratados. Sin embargo se observó que el efecto que tenían la histamina e isoprenalina sobre la adherencia eran significativamente menores en los pacientes con DA y rinitis vasomotora. Esa inhibición de la adherencia de los leucocitos que induce la histamina, puede bloquearse con la metiamida (antagonista del receptor  $H_2$ ) y parece que este efecto estaría mediado por el AMPc. Por todo ello se piensa que en la DA hay un bloqueo o defecto de la respuesta celular a la histamina.

Ante las dudas que existen en algunos investigadores sobre lo que es o no es enfermedad atópica claramente, SAURAT y col. (94) agrupan a sus pacientes en base a la capacidad que tengan para liberar histamina:

a) Sujetos que liberan histamina solamente ante niveles elevados de Ag.

b) Individuos que la liberan frente a bajos umbrales de Ag.

JOHNSON y col. (235) detectaron concentraciones elevadas de histamina en la piel atópica por lo que dieron a este mediador un papel primordial en el proceso. La histamina plasmática se ha encontrado elevada en algunos procesos alérgicos como el asma bronquial (455) o la urticaria (260), pero sabemos poco de los niveles de histamina en la DA en la que su papel no está suficientemente aclarado. El prurito es el síntoma fundamental del proceso y dado que la inyección local de histamina intradérmica produce prurito, es posible que en este proceso esté, el factor determinante de la liberación continua de histamina por los mastocitos cutáneos. RING y col. (455) determinaron la histamina plasmática en estos pacientes y encontraron una correlación entre la severidad clínica y el grado de elevación de histamina. Las conclusiones de este trabajo fueron:

1. De los 15 pacientes estudiados, solamente 3 presentaban incremento de histamina, lo que no iría en contra de su posible papel patogénico en la DA pues la histamina venosa sólo reflejaría un exceso en el torrente arterial o bien una liberación regional de histamina (3).

2. Sólo se detectó liberación de histamina en puntos determinados, como el pliegue antecubital que aunque es una ubicación frecuente del proceso, éste tiene una distribución mucho mayor.

3. Dos de los tres pacientes con niveles elevados de histamina tenían asociados asma bronquial y DA, lo cual es interesante pues se han descrito niveles elevados de histamina durante las exacerbaciones severas del asma y sin embargo los pacientes de éste estudio estaban en fase de remisión de su asma en el momento del estudio.

4. La activación del complemento, observada en algunos pacientes,



puede inducir la liberación de histamina por la formación de anafilotoxinas  $C_{3a}$  y  $C_{5a}$  (335).

5. Sabemos que los pacientes con DA tienen una susceptibilidad beta-adrenérgica (56), lo cual indica que sus mecanismos de control de liberación del mediador por incremento del AMPc intracelular no funcionan bien (308).

Se piensa que los pacientes con DA tienden a liberar mediadores vasoactivos como la histamina, con mayor facilidad que los sujetos normales y esa liberación continua de mediadores, pueden producir un aumento de permeabilidad capilar, prurito e inflamación.

La histamina es, por tanto, una hormona liberada durante la reacción alérgica que activa una subpoblación de células T supresoras, que a su vez interfieren en la respuesta inmunológica normal. HEBERT y col. (185) han estudiado voluntarios normales y pacientes con DA para poder comparar la actividad supresora inducida por la histamina de los linfocitos sanguíneos periféricos en la respuesta proliferativa. Observaron que:

1. En los voluntarios normales existía una disminución significativa de la respuesta de los linfocitos normales a la PHA en presencia de las células T supresoras inducidas por la histamina.

2. En los pacientes con DA, no se generaron células T supresoras. Parece que el defecto básico de este proceso estaría más relacionado con la inducibilidad de las células de los pacientes a la histamina a que se hagan supresoras, que a su respuesta en presencia de células T supresoras. Este defecto no está relacionado con el nivel de IgE sérica total.

En la DA existen varios factores que favorecen la tendencia continua para liberar sustancias vasoactivas como es la histamina y la mediación inmunológica de la IgE, es sólo uno de ellos. También sabemos que los basófilos de los pacientes atópicos muestran un incremento de la capacidad liberadora tras la estimulación con una variedad de estímulos no inmunológicos. Así mismo existe una diferencia en los sistemas control, como es el caso del AMPc dependiente. La histamina como cualquier mediador, actúa sobre los capilares, el sistema circulatorio y bronquial, pero además sobre los linfocitos (415). Se sabe que la histamina produce tanto in vivo como in vitro, una inhibición de las funciones de las células T. Particularmente las células T supresoras son especialmente sensibles a la histamina y es probable que la regulación de los linfocitos T tengan relación con sus receptores. Por todo ello la existencia de niveles elevados de histamina, podría explicar las deficiencias de la inmunidad de base celular en los pacientes atópicos así como la tendencia que en ellos existe de suprimir elevaciones de IgE.

RING y O'CONNOR (416) demostraron la existencia de una tendencia general para liberar mediadores vasoactivos en la DA, aún sin estimulación



inmunológica, que podría tener un papel importante en la patogenia del proceso. Al comparar la liberación de histamina en pacientes atópicos y sujetos no atópicos, observaron que existía una liberación aumentada in vitro tras la estimulación con iotalamato y metacolina para los leucocitos periféricos. Respecto a la liberación de serotonina vieron que algunos casos presentaron una reacción de liberación plaquetaria tras la estimulación con iodipamida pero no hubo diferencias significativas en la liberación de serotonina in vitro inducida por concentraciones diferentes de trombina, epinefrina y metacolina.

MERKLEN, MIKOL y RENOUX sostenían desde 1959 la hipótesis de que en el suero de individuos normales existen Ac antihistamina que neutralizaban cualquier traza de histamina que apareciese en ese organismo, mientras que el alérgico presenta un déficit importante o incluso no tiene esos Ac. Basándose en esa teoría BEUREY y col. (33) mediante un test del latex-histamina, observaron una concordancia global entre los resultados de dicho test y las tasas de IgE aunque sólo podríamos objetar a este estudio la escasa casuística de tan sólo nueve pacientes estudiados.

## COMPLEMENTO

Hace tiempo que entre los intentos de explicación de la patogénesis de la DA se han tratado de involucrar mecanismos inmunológicos (47). Sin embargo la etiología del proceso continúa permaneciendo oscura (442) (256) (545). A parte de los sistemas inmunopatológicos, parecen estar implicados también determinadas influencias genéticas (143), factores psicológicos (239) (518) y alteraciones de la reactividad farmacológica (76) (539). Entre las alteraciones del sistema inmune en la DA se han descrito aumentos de la IgE sérica total (27) y depresión de la IMC (311). Sin embargo se sabe poco del papel que pueda desempeñar el complemento y los mediadores vasoactivos.

CORMANE (88) y HODGKINSON (200), establecieron la presencia en la DA de inmunoglobulinas, linfocitos y complemento. Este último autor encontró un alto porcentaje de inmunofluorescencia positiva con anti-C<sub>3</sub>, pero también observó alteraciones similares en los controles así como depósitos de IgG, IgM e IgA en algunos pacientes a nivel de las lesiones eczematosas y depósitos de C<sub>3</sub> en la mayoría de las biopsias de piel eczematosa de los pacientes por él estudiados. Sin embargo también encontró los depósitos de C<sub>3</sub> en una mayoría de biopsias de piel normal así como de voluntarios normales.

RING (413) encontró niveles normales de complemento e histamina en el plasma de pacientes con DA. Otros investigadores han estudiado el C<sub>3</sub>



hallándolo dentro de los límites normales o incluso elevados, como fue el caso de WUTHRICH (544) y KAUFMAN (256), que observaron además que los niveles de  $C_3$  séricos variaban de acuerdo con la actividad de la enfermedad.

Más adelante RING y col. (414) describen un patrón de inmunofluorescencia con acúmulos lineales y a veces grumosos en la unión dermo-epidérmica, similares en algunos casos al patrón observado en el LES (487), lo cual sugiere la posible presencia de complejos inmunes en éste área. En un estudio de inmunofluorescencia directa e indirecta, en biopsias de piel normal y de piel afectada en una serie muy corta de tan sólo 8 pacientes, trataron los autores de identificar la presencia de IgG, IgA, IgM así como de factores del complemento  $C_{1q}$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , factor B y properdina. Encontraron en 5 pacientes, depósitos de IgG, en sólo 3 pacientes depósitos de  $C_3$  de los que en dos había además elementos de ambas vías del complemento, la clásica ( $C_{1q}$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ) y la alternativa (factor B y properdina) tanto en piel normal como en la afectada. Sin embargo en voluntarios normales, no pudieron demostrar la presencia de depósitos de  $C_3$  como HODGKINSON refería (200). Desde luego una posible explicación para esas grandes diferencias podría estar en el antisuero usado.

HANIFIN y WUEFFER (1809) demostraron mediante estudios con inmunofluorescencia la existencia de depósitos de  $C_3$  en piel afecta y sana de pacientes con DA.

El origen de los depósitos de complemento e inmunoglobulinas no está aclarado, aunque se especula que la formación sería a nivel local en la propia piel (283). Esta hipótesis también ha sido sostenida por HODGKINSON (200), el cual encontró correlación entre las inmunoglobulinas y  $C_3$  del complemento depositados en piel y el número de inmunoglobulinas y linfocitos  $C_3$  positivos en las papilas dérmicas. Los acúmulos se depositan con igual frecuencia en piel normal y en piel afectada, por lo que no representan cambios inflamatorios inespecíficos, resultados del aumento de la permeabilidad capilar. Estos depósitos observados, no estaban relacionados con el aumento de los niveles séricos. Todo lo referido, tiene lugar con mayor importancia en pacientes con enfermedad severa.

YAMAMOTO (550) había detectado una disminución del  $CH_{50}$  en algunos niños con DA (consumo de la actividad hemolítica del complemento sérico total). Lo que ha sido confirmado por RING y col. (417) que estudiaron la actividad hemolítica de los componentes del complemento  $C_2(C_2H_{50})$  y  $C_3(C_3H_{50})$  por inmunolectroforesis (CIE: Counterimmunolectrophoresis) y detectó productos divididos de  $C_3$ . Los descensos en la actividad hemolítica total del complemento, podrían ser el resultado de la activación del complemento por deficiencias inherentes a ciertos factores debidos a un



descenso o producción inadecuada de inhibidores del complemento presentes en el suero de pacientes atópicos.

En los pacientes con DA se han descrito defectos del quimiotactismo y dado que ese defecto puede estar mediado por una alteración plasmática de la sustancia quimiotáctica más que por un defecto intrínseco del neutrófilo o del monocito podría ser aconsejable el estudio de la actividad hemolítica del complemento biológicamente activada  $CH_{50}$ ,  $C_3$  y  $C_4$  (397). Se encontraron disminuciones del  $CH_{50}$  del 34%, lo cual confirmaba hallazgos similares. Sin embargo se observaron discordancias en los resultados, pues los niños que tenían bajo el  $CH_{50}$  presentaban por el contrario valores normales de  $C_3$  y  $C_4$ . Esto que algunos han pretendido justificar en base al sistema de determinación del  $CH_{50}$  frente a las medidas con kit de inmunodifusión radial que mide complemento activo y activado, también podría ser explicado por la presencia de inmunocomplejos que realizan un consumo de complemento siempre que los pacientes no presenten infección, lo que se ha cuidado en la mayoría de los estudios realizados. La existencia de complejos circulantes de IgE fue apuntada por BROSTOFF (50) y el estudio de los depósitos de complemento e inmunoglobulina en la piel de los pacientes con DA lo llevó a cabo HODGKINSON (200). Igualmente CLEMENTE POLLAN y col. (74) determinaron en 20 pacientes con DA activa el  $CH_{50}$ ,  $C_3$  y  $C_4$  encontrando en 6 pacientes disminución del  $CH_{50}$  (30%), en 9 descenso del  $C_3$  (45%) y en 11 enfermos del  $C_4$  (55%). Esta activación del complemento está aún por precisar. BERRENS y KERSTEN (30) consideraban que la constitución atópica está determinada por una alteración localizada probablemente en el sistema nervioso autónomo, dependiendo sus manifestaciones clínicas de la mayor o menor hiperreactividad del sistema de mediadores, como por ejemplo el complemento.

La activación del complemento podría producirse a través de la vía clásica o de la vía alternativa, en la cual el factor B es activado con o sin participación de la properdina (313). Cuando se produce la activación, las concentraciones de ciertos componentes del complemento en el plasma descienden considerablemente y los productos divididos de factores del complemento se detectan en el plasma.

RING y col. (414) sugieren que el proceso inmune interesa a las dos vías del complemento, pudiendo desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la DA. En un estudio posterior (417) sobre 15 pacientes encontró en 5, los productos divididos de factores del complemento demostrado por CIE en la mayoría de los casos con cambios en las concentraciones del  $C_3$  y algunos componentes de la vía clásica. La actividad hemolítica de simples factores del complemento  $C_2$  y  $C_3$  así mismo estaba deprimida en estos pacientes. BRAATHEN y col. (45) realizaron determinaciones de los factores  $C_3$  y  $C_4$  del complemento encontrando elevación del  $C_4$ .



En el estudio de RING y col. (414), no había evidencia de activación del complemento por la vía alternativa. Igualmente se desechó la existencia de un activador de esta vía en el plasma de los pacientes al ser negativo el test GSHE (Glutathionetreated human erythrocytes) que ha sido positivo en otras enfermedades como el LES y la glomerulonefritis hipocomplementaria (12). La explicación de los hallazgos descritos podría ser la activación de la vía clásica por el sistema del complemento a pesar que no se investigó la presencia de complejos inmunes circulantes y no se observó el cuadro típico de una enfermedad por inmunocomplejos como es el LES o la vasculitis cutánea.

En casos de urticaria crónica idiopática se han encontrado hallazgos similares:  $CH_{50}$  bajo, vía del complemento clásica y/o alternativa (309). En algunos pacientes se han detectado complejos inmunes circulantes pero no se ha determinado la naturaleza del Ag en dichos complejos. Podría ser que un fenómeno autoinmune fuese responsable de estos hallazgos lo cual ha sido discutido en la DA ya que unos consideran que el auto-Ag está localizado en la piel (182), otros encuentran evidencias de sensibilización contra la caspa humana (520) y recientemente se han descrito complejos circulantes de IgG en la DA.

En el estudio realizado por RING sobre 15 pacientes (417) en 2 de ellos encontró una drástica disminución de  $C_2$  y  $C_2H_{50}$ . En ambos pacientes se sospechó una deficiencia de  $C_2$  heterocigótica. Si la activación del complemento se produce en realidad y existieran complejos inmunes circulantes en la DA, podríamos esperar depósitos de inmunoglobulina y complemento en la piel de pacientes con DA, lo que ya fue detectado por este mismo autor.

## OTROS ASPECTOS

WALTER y col. en 1977 determinaron los fenotipos D esterasa  $EsD_1$  y  $EsD_2$ , en pacientes con DA (526) y aunque la frecuencia de la primera estaba algo elevada y la de la segunda algo disminuida, esas diferencias no eran estadísticamente significativas.

KERKHOF (259) demostró en sus pacientes atópicos la existencia de niveles de aldosterona plasmática significativamente altos. La causa de dicha elevación no está suficientemente aclarada y no puede ser considerada como patognomónica del proceso pues en la psoriasis también se encontraron elevados. Podría constituir un factor facultativo de estas hormonas en ambos procesos ya que en otras afecciones dermatológicas no se ha podido demostrar. Conviene puntualizar que las determinaciones simultáneas de cortisol plasmático indican que los aumentos de aldosterona no eran secundarios a tratamientos con corticosteroides, como cabría pensar.

Recientemente se han estudiado la totalidad de los ácidos grasos esenciales (EFA) en los fosfolípidos plasmáticos de 41 pacientes con DA (301). No se encontró asociación con defectos de EFA en sí mismos, pero sí con el metabolismo anormal; posiblemente con la enzima delta-6-desaturasa. En el mismo año se ha medido la absorción de lactulosa y manitol, a base de calcular la relación lactulosa/manitol en la excreción de ambas sustancias (511). En algunos pacientes con DA, se observó un incremento de la absorción media de lactulosa, sin embargo no existía correlación entre la extensión y la severidad del cuadro.



## Capítulo 7

# INMUNOLOGIA E INMUNOPATOLOGIA

### LA RESPUESTA INMUNE:

#### A) INTRODUCCION:

La respuesta inmune (RI) es un mecanismo extraordinariamente complejo que está regulado por una serie de sistemas que sólo conocemos en parte (353). Por otro lado no sabemos si los resultados obtenidos en los estudios experimentales in vitro son igualmente válidos en el individuo normal o no. Se han observado efectos paradójicos con algunos factores que parecen actuar unas veces estimulando la RI y otras deprimiéndolas, tan sólo con ligeras variaciones de la situación experimental. Esto es sólo un ejemplo de las dificultades que encontramos actualmente en los estudios experimentales de la RI.

Las interacciones existentes entre los linfocitos T y B así como todo lo referente a los antígenos (composición, estado físico, pautas de administración) y entre otros factores los macrófagos y el sistema del complemento, desempeñan un papel importante en la regulación de la RI.

#### B) REGULACIÓN:

Para que la RI se desencadene será preciso que un estímulo antigénico adecuado, de procedencia extra o intraorgánica, llegue al sistema linfático. Para que ese antígeno posea capacidad de actuar deberá tener una estructura concreta o bien necesita de la cooperación de determinadas células auxiliares, macrófagos especialmente. El Ag induce en las células linfáticas una serie de fenómenos de proliferación y diferenciación complejos, que conducen a la aparición de dos elementos con capacidad de reconocer al Ag y reaccionar con él:

- a) El LINFOCITO con sensibilidad específica frente al Ag.
- b) Los Ac o INMUNOGLOBULINAS sintetizadas y segregadas por células del sistema linfático.

Ambos componentes van a participar en la RI en una proporción varia-

ble igual que ocurre con la cantidad y tipo de Ac formados y las propiedades de las células específicas. Esas variaciones dependerán a su vez de las condiciones de la estimulación y de la capacidad reaccional que tenga el sistema inmune del sujeto.

En resumen la RI sufre una regulación tanto en su calidad como en su cantidad.

### C) PROPIEDADES:

Existen dos propiedades fundamentales:

#### 1. *Memoria inmunológica:*

Tras un primer contacto del Ag con el sistema inmune se origina la «respuesta primaria», radicalmente diferente de la «respuesta secundaria» determinada por los contactos posteriores. Efectivamente, después del segundo, la respuesta se hace mucho más rápida, intensa y duradera. Incluso la respuesta humoral puede llegar a ser cualitativamente distinta en función del Ac y de su afinidad.

Para que pueda desencadenarse la «respuesta secundaria» es imprescindible que esté instaurada previamente la «memoria inmunológica». Para ello se necesita un contacto previo con el mismo Ag tanto en los «determinantes antigénicos»<sup>(\*)</sup> como en la porción «carrier»<sup>(\*\*)</sup>.

#### 2. *Tolerancia inmunológica:*

Será el fenómeno opuesto a la «memoria inmunológica» es decir una «memoria inmunonegativa». Consiste en suprimir específicamente la capacidad de respuesta frente a un Ag concreto, con el que haya existido un contacto previo de tal forma que no se producirá respuesta alguna.

La «tolerancia» puede ser *completa*, que afecta a la formación de linfocitos sensibilizadores específicamente y a diversos tipos de Ac, y *parcial* o *desdoblada*, que interesa tan sólo al componente celular, al humoral e incluso a ciertos Ac en concreto.

Su duración es variable y dependerá de la persistencia del Ag en el organismo, entre otros factores. Puede terminar como consecuencia de la estimulación de un Ag similar al que dio lugar a la «tolerancia» o también por la acción del mismo Ag modificado.

En cierto modo, la intensidad y duración de la RI dependerá de la dosis de Ag, la pauta de administración (única o múltiple) y su persistencia en el organismo, que a su vez está basada en la capacidad de replicación que tenga y en su resistencia a la degradación. Sin embargo hay que tener pre-

---

(\*) Porciones de la molécula del Ag que confieren especificidad a la reacción Ag-Ac y a través de las cuales se unen a los puntos de combinación de las moléculas del Ac.

(\*\*) Partes del Ag que no participan en la especificidad de la reacción pero que son necesarias para su inmunogenicidad.



sente que esa dependencia del Ag sólo va a explicar en parte los fenómenos de regulación de la RI en los que intervienen de una manera fundamental las poblaciones linfoides que participan en ella.

## POBLACIONES LINFOIDES:

Existen dos tipos básicos de linfocitos que tienen su origen común en la célula «stem» que a su vez se forma en el saco vitelino durante el periodo embrionario, en el hígado durante la fase fetal y en la médula ósea durante la vida extrauterina. Son los linfocitos T y B. Sin embargo a pesar de ese origen común, existen sensibles diferencias en todo lo que hace referencia a la maduración, destino y características morfológicas y funcionales de ambos tipos celulares.

Existe una circulación activa de los linfocitos tanto en sangre como en linfa. El número de células T es muy superior al de las B.

### A) LINFOCITOS T:

Conocidos también por «timodependientes», sufren un proceso de diferenciación y proliferación en el timo donde maduran bajo la influencia de las hormonas tímicas y cuando el grado de maduración es suficiente emigran a los órganos linfáticos periféricos ubicándose preferentemente a nivel de la zona cortical profunda o paracortical de los ganglios linfáticos, en las vainas linfáticas periarteriolares de los vasos y en los campos linfáticos más difusos que existen en amígdalas e intestinos entre otros órganos.

Como sistema de reconocimiento de los linfocitos T disponemos de la técnica de formación de rosetas con hematíes ovinos.

Morfológicamente las células T son linfocitos con diferentes tamaños y diversas apariencias que oscilan desde células pequeñas constituidas casi exclusivamente por el núcleo con un pequeño reborde citoplasmático tan sólo, hasta el linfoblasto de tamaño mucho mayor, con una baja relación núcleo-citoplasma y signos morfológicos de mayor actividad en sus organelas citoplasmáticas.

Desde el punto de vista funcional, las células T comprenden:

a) Células *inmunocompetentes*, con capacidad para generar una respuesta inmune específica pero no comprometida en ella.

b) Células *memoria*.

c) Células *efectoras* (sensibilizadas, citotóxicas y «killer» o asesinas).

d) Células *reguladoras* («helper» y supresoras).

Los linfocitos T serán los responsables del componente celular de la RI.

Las poblaciones linfocitarias T están íntimamente relacionadas con la modulación de las respuestas frente a Ac tumorales.

Las células T killer (asesinas) participan en la destrucción directa de las células proliferantes, como es el caso de las células neoplásicas y homoinjertos que transportan Ag en sus membranas interpretados como extraños.

Las células T helper (ayudantes) son necesarias para inducir a los linfocitos B a que formen Ac humorales frente a determinados Ag específicos.

Las células T suppressor (supresoras) probablemente poseen un efecto modulador, evitando la excesiva proliferación de los linfocitos B y la producción de Ac específicos por ellos.

## B) LINFOCITOS B:

Se diferencian y proliferan en el hombre a nivel de la médula ósea aunque en las aves estos procesos tienen lugar en la bolsa de Fabricio por lo que reciben el nombre de «bursodependientes» a pesar de que en el ser humano no existe un órgano individualizado con esa función como ocurre en las aves.

En los órganos linfáticos periféricos estas células se localizan en los ganglios linfáticos a nivel de los folículos linfáticos primitivos o secundarios y de los cordones medulares, en la pulpa blanca y zonas marginales, en los territorios linfáticos difusos como son las amígdalas, los intestinos y la médula ósea, que en el adulto va a desempeñar como mínimo tres funciones:

a) Servir de origen a las células «stem».

b) Ser el lugar donde se produce la diferenciación de las células «stem» en linfocitos B.

c) Constituir un órgano poblado fundamentalmente por estas células.

Entre los sistemas que permiten poder reconocer estas células gracias a la presencia de receptores o marcadores en su superficie, destacan las técnicas de inmunofluorescencia.

Las células B pueden presentar los mismos aspectos que citamos anteriormente para los linfocitos T pero también se observan todos los estados intermedios hasta llegar a la célula plasmática a la que corresponde la fase de mayor actividad de síntesis de Ig.

Funcionalmente los linfocitos B constituyen las células *inmunocompetentes*, células de *memoria* y células *formadoras de Ac*. La función reguladora la ejercen fundamentalmente mediante el Ac que elaboran y secretan. Existe pues una diferencia funcional clara entre ambas poblaciones celulares T y B.

Podríamos considerar que los linfocitos B son los responsables del componente humoral de la RI, es decir de la formación de Ac.



## **SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS T Y B. MARCADORES DE SUPERFICIE:**

### **A) LINFOCITOS T:**

Han sido muy bien estudiados en el ratón observándose que son muy heterogéneos y parecen ejercer algunas funciones fisiológicas. Las subpoblaciones linfocitarias T se caracterizan por tener diversas propiedades en la membrana tales como:

a) Expresión de Ag de superficie codificados por sus diferentes locus genéticos: Ly 1,2,3 que se consideran marcadores de diferenciación de las células T y cada uno tiene dos alelos.

b) Expresión de distintas cantidades de aloantígenos (Thy 1,2) y su asociación con el complejo mayor histocompatibilidad (MCH): Ag H-2.

c) Presencia o ausencia de receptores para la porción Fc de la molécula de Ig.

En la población de células T se han descrito tres marcadores Ly:

1. *Células Te* (amplificadoras o precursoras) Ly 1+,2+,3+:

Constituyen el 50% de la población de linfocitos T totales y más del 5% de los periféricos. Mediante un sistema de diferenciación espontánea o por estimulación mediante Ag dan lugar a:

a) Células Th o Helper (Ly 1+,2-,3-).

b) Células Tcs o citotóxicas/supresoras (Ly 1-,2+,3+).

Los datos que conocemos no son totalmente seguros y es difícil obtener una población pura de estas células.

Los Ly 1,2,3 Qa -1+, son considerados especialmente como precursores y moduladores de la supresión.

2. *Células Th* (helper) Ly 1+,2-,3-:

Suponen el 30-40% del total. Son específicas de carrier y cooperan con las células B sensibilizadas con un hapteno en la producción de Ac. Están capacitados para reconocer Agl codificados. Son inductoras de la respuesta y ejercen su acción activando a otras células T, B y macrófagos.

3. *Células Tcs* (citotóxicas/supresoras) Ly 1-,2+,3+:

Representan alrededor del 10% de las células T. Entre ellas distinguimos:

a) Citotóxicas: estimuladas por Ag K/D, también pueden ser generadas por determinantes de la región I, aunque en mucha menor cantidad.

b) Supresoras: generadas por la actividad policlonal de las células de los vasos bajo la acción de la ConA. Pueden inhibir la respuesta a los Ac y la formación de células citotóxicas estimuladas con el aloAg H-2 en cultivos mixtos de linfocitos.

c) Supresoras no específicas: producidas a través de una barrera alo-

génica, actúan respondiendo al Ag K/D y suprimiendo la respuesta primaria del Ac.

La asociación de las respuestas de la casi totalidad de las células T con Ag codificados por una u otra parte del sistema HLA es lo que le da importancia evolutiva al MCH (complejo mayor de histocompatibilidad).

En el ratón se han identificado las diferentes subclases de linfocitos T que tienen propiedades definidas de membrana y poseen diferentes respuestas frente a mitógenos. Por el contrario en el ser humano los estudios de las subpoblaciones linfoides se han visto complicados por dificultades técnicas tales como la falta de aloantisuero dirigido contra el Ag de la membrana del linfocito y la imposibilidad de realizar en el ser humano muchos de los experimentos que hacemos en el ratón.

Recientemente se ha demostrado la existencia de hasta un 20% de células T con receptores para IgG (T<sub>g</sub>) y de un 75% con receptores para IgM (T<sub>μ</sub>) con afinidad especial para el fragmento pentamérico Fc cuando se cultiva toda la noche en un medio libre de IgM. Sin embargo la suma de porcentajes de ambas poblaciones es inferior al 100% lo que sugiere que los receptores para IgG e IgM pueden representar marcadores de membrana para dos poblaciones diferentes de células T humanas.

## B) LINFOCITOS B:

Los elementos sanguíneos se caracterizan por continuar su diferenciación después del periodo de embriogénesis. Dichos elementos derivan de la célula «stem» que tras sucesivas fases de diferenciación dará: *eritrocitos*, *granulocitos* y *linfocitos*. Concretamente los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea mediante una doble vía de maduración dependiente de Ag:

- a) La que conduce a la producción de *células formadoras de Ac*.
- b) La que dará lugar a las *células memoria*.

Aunque las células B tienen origen común con otros elementos sanguíneos, la función especializada de reconocimiento de Ag y de maduración dependiente de Ag, son diferentes de las que poseen otras células.

En cuanto a características de las células B, didacticamente al menos se acepta la existencia de tres tipos de células B:

- a) Virgen
- b) de memoria
- c) Precursoras o pre-B

Entre ellas la distinción es artificial pues realmente no son más que diferentes fases del proceso de maduración celular. La mayor parte de sus propiedades son marcadores del grado de madurez y no definen en realidad las distintas subpoblaciones.

En animales no inmunizados es difícil obtener células *virgen*. La ausen-



cia de la inmunización junto a la existencia de Ag darán lugar a las células *memoria*. Dado que la transformación es continua, las células transitorias tienen propiedades comunes a ambos tipos celulares, así las células *pre-B* son células de transición que no han culminado su desarrollo por completo. Es frecuente que una misma célula posea propiedades de células *pre-B* y de células virgen.

## COOPERACION DE LINFOCITOS T Y B:

### I. EN LA RESPUESTA INMUNE:

En 1962 MILLER y col. demostraron el papel fundamental que desempeña el timo en la RI, al efectuar una timectomía a ratones recién nacidos y observar que esos animales no generaban Ac contra numerosos Ag distintos. En esos mismos ratones con el timo destruido por irradiación y que por lo tanto tenían anulado el sistema inmune, se podía reconstruir dicho sistema si se disponía simultáneamente de las dos estirpes linfocitarias T y B. Ninguno de ambos tipos celulares por sí solos pueden producir una buena respuesta inmunitaria.

Los linfocitos B son las células productoras de Ac y dicha producción está controlada por los linfocitos T. Esa cooperación existente entre las células T y B puede ponerse de manifiesto experimentalmente si se inmuniza un animal con un DNP-OA<sup>(\*)</sup> comprobándose que:

DNP: grupo dinotrofenos (determinante sencillo o hapteno); OA: oroalbúmina (proteína transportadora o carrier). la conjugación de ambas fracciones constituyen un Ag experimental.

a) Los receptores de los linfocitos B eran capaces de reconocer los determinantes del hapteno (fracción DNP).

b) Los receptores de los linfocitos T reaccionan con los determinantes del carrier (OA).

En suma, las células T específicas del carrier cooperan con los linfocitos B precursores de las células formadoras de Ac antihapteno. Este sistema de cooperación celular presenta algunos inconvenientes:

1. Mecanismo de reconocimiento antigénico.

2. Forma de activación entre sí de las células después del contacto con el Ag.

En la cooperación T-B los Ag pueden dividirse en dos tipos, según el mecanismo celular que estimula la formación de Ac por las células B:

---

(\*) DNP: grupo dinitrofenol (determinante sencillo o hapteno); OA: ovoalbúmina (proteína transportadora o carrier). La conjugación de ambas fracciones constituyen un Ag experimental.

#### A) *Ag timo-independientes:*

Son habitualmente polisacáridos neumocócicos, lipopolisacáridos bacterianos, dextrano, polivinilpirrolidona y algunos otros. Todos se caracterizan por poseer una estructura polimérica lo que permite que la molécula del Ag posea varios determinantes idénticos.

Se les denomina «timo-independientes» ya que estimulan a las células B directamente para que produzcan Ac específicos sin necesidad de la participación de las células T dependientes del timo. Algunos se comportan como mitógenos inespecíficos de las células B. A altas dosis son capaces de estimular una respuesta policlonal multiespecífica de todas las células B con capacidad de responder a cualquier Ag, mientras que a bajas dosis sólo estimulan las células B específicas para ese Ag en concreto.

Para ese tipo de Ag casi no existe memoria inmunológica, de manera que se obtiene una respuesta prácticamente igual cualitativa y cuantitativamente, frente a dosis repetidas que frente a la primera dosis. No se producen prácticamente, cambios en la clase o afinidad del Ac durante la respuesta, que está compuesta casi exclusivamente de IgM.

Para que pueda surgir «tolerancia» se precisan dosis muy altas de Ag timo-independientes. Con dosis moderadamente altas se produce una parálisis inmunológica o enmascaramiento de la respuesta puesto que el Ag formado se une de inmediato con el Ag que aún persiste en el organismo por ser difícilmente metabolizable e incluso existen algunos que no lo son.

#### B) *Ag timo-dependientes:*

A este grupo pertenece la mayoría de los Ag: los de superficies celulares, proteínas solubles y conjugados hapteno-carrier. No pueden estimular directamente las células B sin la cooperación de la subpoblación T helper. Con estos tipos de Ag es evidente la existencia de la memoria inmunológica, la diferencia que existe entre la respuesta primaria y la secundaria, así como los cambios de clase (IgA, IgM, IgE) y el aumento de afinidad del Ac en el transcurso de la respuesta.

A dosis moderadamente altas, estos Ag timo-dependientes son capaces de inducir y mantener un estado de tolerancia específica incluso con algunos es posible inducir la tolerancia de zona baja que consiste en la administración repetida de Ag a dosis inferior a las que actúa como inmunizante.



## II. EN MODELOS DE EXPERIMENTACION ANIMAL:

### 1. Respuesta IgE:

La sintetización de IgE es una forma de responder de manera distinta que la formación de otros Ac ya que:

a) Existen algunos mecanismos especiales de control de la formación de reagentes dado que estas van a participar en las reacciones de hipersensibilidad. Como consecuencia de ello los linfocitos B formadores de IgE, son muy sensibles a los factores supresores derivados de los linfocitos T, lo que no tenemos aún claro son las funciones defensivas del organismo para los Ac reagentes a diferencia de los demás Ac.

b) También es diferente de los otros Ac, el procedimiento de inmunización que induce la respuesta IgE en aspectos como la cantidad de Ag y la categoría de sus adyuvantes.

Para que se estimule la formación de IgE por acción de un Ag que sea buen inmunógeno, se precisa:

a) Que sea administrado a dosis muy pequeñas (microgramos o incluso menos).

b) Que se empleen tan sólo determinados adyuvantes como son el hidróxido de aluminio o la B. Pertussis. Con el coadyuvante de Freud completo se producirá preferentemente IgG e IgM en lugar de IgE puesto que se induce la formación de linfocitos T que cooperan con los B precursores de células formadoras de IgG pero no de IgE.

En la respuesta IgE existe un claro control genético, como se demuestra al estudiar distintas cepas murinas. La producción del Ac presenta diferencias aún a pesar de que se sigan las mismas pautas de inmunización. Esas diferencias permiten clasificar los sujetos en low and high responders (buenos y malos productores) de IgE. Es posible convertir un «mal formador de IgE» en bueno empleando algunos métodos tales como la ciclofosfamida y la irradiación con rayos X, es decir, eliminando la población T supresora, con lo que al desaparecer el efecto supresor la producción de IgE se dispara siempre que la inmunización sea correcta. Los ratones que poseen fenotipos de «malos formadores de IgE» son considerados sanos y no como incapaces genéticamente de responder sino como poseedores de una capacidad genética para suprimir activamente la producción de IgE. Ante estímulos antigénicos adecuados no se produce IgE ya que los linfocitos T supresores impedirán que los precursores B de las células formadoras de IgE sufran una activación. Sin embargo en los pacientes polínicos que presentan una alteración cualitativa o cuantitativa del mecanismo supresor, la acción de estímulos ambientales les conducen a la producción de Ac reagentes. Si el sujeto es «buen o mal formador de IgE», la situación es similar siempre que sean tratados de forma que se le hayan anulado las cé-

lulas T ya que estos linfocitos desempeñan un papel importante en la respuesta IgE como se ha demostrado en ratones:

- a) Cuando se inmunizan ratones atímicos no se produce IgE.
- b) Cuando se estimulan las células B sin la participación de las T, tampoco se produce una respuesta IgE con Ag timo-dependientes.

## **2. Linfocitos T en la regulación de la respuesta IgE:**

Los linfocitos T actúan ejerciendo un papel regulador gracias a la existencia de:

### **a) Factores cooperadores:**

En la respuesta IgE participan unos linfocitos T que no existen en las respuestas IgG o IgM y que ejercen una regulación de los linfocitos B precursores de las células formadoras de IgE.

Ese mecanismo cooperador se obtiene mediante unos factores solubles específicos de la respuesta reagínica que se origina en las células de los ganglios linfáticos mesentéricos de conejos que han sido primados in vivo con el carrier, cuando son estimulados in vitro con el mismo carrier. Estos factores no son específicos de carrier por su mecanismo de acción aunque sí lo son en cuanto a su producción pues sólo se forman cuando se utiliza el carrier original en la estimulación.

Además de los factores descritos, recientemente se han estudiado una sustancias solubles que actúan potenciando la respuesta IgE. Dicho factor potenciador de la respuesta reagínica deriva de los componentes de la superficie celular de los linfocitos T con receptores Fc IgE. La concentración de IgE en el medio regulará la existencia de una proporción adecuada de linfocitos B con receptores de superficie para el Fc IgE.

Para una respuesta óptima se precisarán dos subclases de células T:

1. La productora de factores solubles carrier-dependientes.
2. La formadora del factor potenciador de la respuesta IgE.

Otro factor de cooperación es el denominado EFA (enhancing factor of allergy) (factor facilitador de alergia), que coexiste en el suero o en el líquido ascítico de ratones inyectados con adyuvante completo, con el SFA (suppressor factor of allergy) (factor supresor de alergia) del que se diferencia por su contenido en hidratos de carbono. Se ha sugerido que el EFA y el factor potenciador de la respuesta IgE, aparentemente diferentes y con Pm distintos, fuesen uno fragmento del otro.

### **b) Factores supresores:**

Pueden ser: Ag específicos, inespecíficos e isotipoespecíficos.

Entre los específicos están los descritos por TAKTSU obtenidos de ratones primados previamente para el Ag nativo, a base de inyectarles intra-



venosamente de manera repetida, un carrier desnaturalizado por la urea. Así se suprime la respuesta de IgE anti-hapteno conjugado con el mismo carrier usado para generar las células T, pero no se suprime la respuesta Ac producida por el mismo hapteno conjugado con otro carrier.

KATZ y KISHIMOTO (253), han obtenido unos factores supresores específicos de clase, en el sentido de que su acción suprime la respuesta de IgE. Se producen en los linfocitos T dado que los animales inmunizados con Ag incluido en el adyuvante completo de Freund, no producen Ac IgE:

#### 1. Factor de KISHIMOTO:

Es un factor supresor que se obtiene al inmunizar ratones con DNP-micobacterias. Para su producción necesita la estimulación específica del Ag pero una vez producido no actúa con especificidad antigénica. La respuesta IgE desaparece frente al hapteno usado para la inmunización y también frente a otros haptenos no relacionados.

#### 2. Factor de KATZ:

Se obtiene al provocar ascitis en los ratones por inyección de coadyuvante de Freund completo. Se produce en las células T supresoras no específicas. En los ratones normales también está presente aunque a concentraciones más bajas. Ese factor conocido como SFA se diferencia de otro llamado EFA en su contenido en hidratos de carbono. Ambos coexisten en el mismo animal y la respuesta será la consecuencia del predominio de uno de los dos.

En 1980 ISHIZAKA durante el IV Congreso Internacional de Inmunología celebrado en París, comunicó la existencia de un factor que se obtenía de los linfocitos de ganglios de ratas que habían sido infectadas ocho días antes con N. Brasiliensis y que se habían cultivado en presencia de IgE. Una vez que se elimina la inmunoglobulina mediante filtración encontramos en los sobrenadantes de los cultivos una sustancia que posee la capacidad de suprimir la respuesta IgE ya que tiene afinidad por ella y se une a los linfocitos B que tienen IgE de superficie. Esta sustancia está producida por los linfocitos T y se diferencia del factor potenciador antes descrito, por su contenido en hidratos de carbono. Por tanto es algo similar a lo encontrado por KATZ (SFA y EFA) y se ha sugerido que este «factor de ISHIZAKA» fuese una parte molecular del «factor de KATZ».

### 3. Linfocitos B y producción de IgE:

Tras las interacciones de los linfocitos B con los determinantes haptenicos surgen los precursores de las células plasmáticas formadoras de IgE por transformación de las células B. En algunas etapas del desarrollo de estas células existe una influencia importante de estímulos positivos o negativos de los linfocitos T. La mayoría de las células B poseen más de un de-



terminante en su superficie y las que tiene IgE llevan además en el 90% de los casos, IgD e IgM (determinantes  $\delta$  y  $\mu$ ). Las que tengan tres determinantes isotípicos son las precursoras de las células formadoras de IgE.

Las células B vírgenes con determinantes  $\mu$  (IgM) se van a diferenciar en células que poseen los tres determinantes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\Sigma$ , es decir IgM, IgD e IgE. El proceso estará controlado por las células T y sus factores reguladores. La diferenciación de las células B con los tres isotipos, en células formadoras de IgE es un proceso T dependiente.

## **COOPERACION T Y B EN LA PRODUCCION DE IgE EN LOS SISTEMAS HUMANOS:**

En líneas generales, todo lo que conocemos a través de la experimentación animal es aplicable al ser humano pero, como es natural, no se ha podido demostrar plenamente. Sabemos que los linfocitos B del ser humano poseen receptores para la IgE y en sujetos atópicos se ha demostrado que existe una producción alta de células con estos receptores. Los linfocitos T se han clasificado en  $T_\mu$ ,  $T_\gamma$ ,  $T_\Sigma$ , etc. A cada una de estas subpoblaciones celulares se les ha adjudicado un papel funcional. Así, se considera que las células T son supresoras y las células  $T_\mu$  son cooperadoras.

Con técnicas a base de hibridomas se han obtenido antisueros frente a los Ag de superficie de los linfocitos T. De esa forma se han obtenido las series de anticuerpos monoclonales OKT por fusión celular y con esos antisueros numerados según su especificidad se pueden obtener las subpoblaciones linfocitarias T humanas, semejantes a las poblaciones de linfocitos T del ratón, descritas previamente según sus antígenos LyT, que posean una u otra función.

En las células  $T_\gamma$  que actúan como supresoras, radican además las actividades natural killer (NK) y de citotoxicidad celular mediada por Ac. Al tratar de comprobar si las subpoblaciones aisladas mediante sus receptores, con función determinada, coincidían con las seleccionadas por los OKT, en cuanto a su función se refiere, se pudo comprobar que en algunas poblaciones celulares aisladas mediante sus receptores  $T_\gamma$ , no eran linfocitos T sino monocitos que poseen receptores para el fragmento Fc de la IgG y para los hematíes de carnero, por lo que fueron clasificados inicialmente como  $T_\gamma$ . Existe pues una disparidad entre ambos métodos de selección celular, por lo que a la hora de interpretar los resultados, debemos tener presente que las poblaciones  $T_\gamma$  y  $T_\mu$  con receptores para el fragmento Fc de la IgG e IgM respectivamente, son en realidad poblaciones heterogéneas si se utilizan métodos muy selectivos como los antisueros específicos. Debemos tener en cuenta, incluso, que no todas las células que poseen



receptores para los hematíes de carnero, son linfocitos T, como creíamos hasta ahora.

La existencia de un déficit de células T supresoras, que conduciría a la hiperproducción de IgE, podría constituir una hipótesis que explicase la patogenia de la DA.

En 1976, STRANNGRAD y col. (473) demostraron que el número de linfocitos T de los niños atópicos está disminuido, en comparación con el de niños sanos de edades similares. Al estudiar la estimulación de los linfocitos frente a distintos mitógenos especialmente PHA Y ConA, pudieron observar en los niños atópicos una disminución de reactividad frente a estos mitógenos al compararlos igualmente con niños normales. Todo ello hizo sospechar que en la atopía existe una alteración genética determinada que hace a los linfocitos T muy susceptibles a los efectos inhibidores del AMPc, el cual a su vez posee un efecto inhibidor concreto sobre la población T supresora. Ello conduce a una linfopenia T, lo que daría lugar en estos enfermos a una incidencia mayor de infecciones virales y micóticas por un lado y a una hiperproducción de IgE por otro, como consecuencia de la inactivación preferente de las células T supresoras, surgiendo por tanto la enfermedad.

Sin embargo la sensibilidad de los linfocitos frente al AMPc no se ajusta a las conclusiones de STRANNEGARD, siendo tan sólo válida la llamada «linfopenia T».

Por el contrario MORETTA y col. (333) no se limitaron a contar los linfocitos T y ha demostrar su déficit tras estimulaciones inespecíficas, sino que estudiaron cuantitativamente las poblaciones supresoras (linfocitos T con receptores para el Fc de la IgG o  $T_Y$ ) en enfermos con alergia respiratoria y sus variaciones con el tratamiento hiposensibilizante. Encontraron una disminución significativa de células  $T_Y$  en asmáticos sin que existiesen alteraciones en la población helper o  $T_H$ . Después del tratamiento hiposensibilizante se produce un aumento de células  $T_Y$  acercándose a valores normales.

Estudios posteriores han dado resultados diferentes y ello podría deberse a una serie de razones, como:

- a) Determinadas idiosincracias de los pacientes, que hacen que sean seleccionados de manera distinta.
- b) Escasez de las muestras estudiadas que no permiten extraer una conclusiones estadísticas significativas que posean validez.
- c) Diferencia sustancial en las técnicas empleadas para el estudio.
- d) Consideración de parámetros distintos de unos estudios a otros.

LAHOZ y col. (282) estiman que las diferencias numéricas no son tan notorias como las que existen en la función celular. En suma, lo verdaderamente importante bajo el punto de vista de la inmunología celular, sería es-



tudiar el mecanismo de acción en la respuesta y comprobar si el déficit es cualitativo además, con independencia de que existan diferencias numéricas que a veces se utilizan para diferenciar una población normal. Estos mismos autores estudiaron también la producción de IgE en poblaciones celulares que carezcan de células T con receptores para el fragmento Fc de la IgG. Para ello crearon un modelo experimental humano que permitiese estudiar la interacción T-B en la respuesta IgE. Con un sistema de producción y cuantificación de la IgE a partir de los linfocitos humanos sensibilizados y estimulados in vitro con un Ag durante 24 horas. Pudieron observar que:

a) Las poblaciones con gran abundancia de células B, eran capaces de producir IgE en cantidades superiores incluso a las detectadas en cultivos control de linfocitos completos, mientras que las células aisladas no producían IgE.

b) Si se elimina la subpoblación  $T_H$ , las poblaciones celulares son capaces de producir pequeñas cantidades de IgE.

Las conclusiones de este estudio fueron:

1. Si se comparan enfermos polínicos con sujetos sanos, no se han podido detectar diferencias cuantitativas en el número de rosetas espontáneas de hematíes de carnero, formadas por linfocitos T, a diferencia de otros estudios.

2. Tampoco se han observado diferencias significativas entre el porcentaje de células T que presentan receptores para el fragmento Fc de la IgG en ambos grupos. SCHUSTER encontró un déficit de linfocitos  $T_H$  en pacientes con DA activa utilizando sujetos polínicos como controles. El porcentaje de  $T_H$  era el encontrado por LAHOZ y col. (282).

3. Aunque no existen aparentemente diferencias cuantitativas de  $T_H$  tanto en sujetos atópicos como en los normales, se estudió su función en relación con la producción de IgE in vitro por los linfocitos de sangre periférica de polínicos estimulados por el Ag. Se pudo comprobar que la producción in vitro de IgE en cultivos sin ningún tipo de fraccionamiento celular era superior a la producida en cultivos estimulados igualmente por el Ag pero en los que se les han eliminado los linfocitos T con receptores para el fragmento Fc de la IgG, lo cual es paradójico si tenemos en cuenta que al ser eliminada la población supresora se determinará un aumento de producción a no ser que presupongamos la existencia de un déficit cualitativo.

En resumen, es posible que la hiperproducción de IgE en los enfermos polínicos se deba a una alteración cualitativa de la función de las células  $T_H$  supresoras aunque su número sea normal lo que ocasionará una falta de control de la producción de IgE tanto in vivo como in vitro.

Las interacciones entre linfocitos T y B desempeñan un papel fundamental en la regulación de la RI (145). Sus alteraciones ocasionarán esta-



dos de inmunodeficiencia. Parece que las funciones cooperadora y supresora, dependen de diferentes subpoblaciones de linfocitos T y se ejercen mediante unos factores solubles que ellas mismas producen. Por todo ello cabe pensar que podríamos actuar sobre cada subpoblación T de manera independiente y selectiva, para tratar de corregir las alteraciones que se producen en numerosas enfermedades.

## **RELACION ENTRE ALERGIA REAGINICA Y DERMATITIS ATOPICA:**

Las asociaciones inmunológicas con DA se conocen desde hace mucho tiempo y desde las primeras descripciones se observó con frecuencia que tanto a nivel personal como familiar se presentaba asociada a asma bronquial y rinitis vasomotora, lo cual sugería que la DA podría deberse a reacciones tisulares reagénicas Ag-Ac. Igualmente estos pacientes presentaban una alta incidencia de reacciones tipo I (RI) a alérgenos ambientales en pruebas de raspado o intradérmicas. Sin embargo las lesiones cutáneas no pueden considerarse típicas de ninguno de los cuatro tipos de reacción inmune (171). Efectivamente, las lesiones cutáneas que presenta clínicamente la DA no pueden ser clasificadas en el tipo I (ronchas o habones) ni en ninguno de los cuatro tipos de reacciones inmunes comúnmente aceptadas en la clasificación de COOMBS y GELL (141). Se considera que la DA es una enfermedad caracterizada por anomalías relacionadas tanto con la hipersensibilidad tipo I como con la de tipo IV.

## **INMUNIDAD EN LA DERMATITIS ATOPICA**

### **(1) INMUNIDAD DE BASE CELULAR:**

Algunos autores consideran que existe un predominio de linfocitos B sobre los T. Igualmente hay evidencias de la existencia de alteraciones en la función de las células T y como consecuencia de ello podría producirse el aumento de producción de IgE (228).

#### **I. Linfocitos B:**

Son homólogos de los bursodependientes de las aves y producen todos los tipos de inmunoglobulinas, siendo también los responsables de la Inmunidad Humoral, mediando la producción de Ac sensibilizadores de la piel, protectores, bloqueantes y citolíticos. La integridad de la función de los linfocitos B se puede determinar midiendo:

- a) El número de linfocitos B circulantes.
- b) Los niveles de inmunoglobulina sérica.
- c) La respuesta de los Ac a la estimulación antigénica.

Clásicamente para la determinación cuantitativa de los linfocitos B en sangre periférica, pueden utilizarse dos técnicas conocidas desde antiguo:

A) Inmunofluorescencia:

CORMANE y col. (88) determinaron los marcadores de las inmunoglobulinas de superficie que caracterizan a los linfocitos B y pudieron comprobar que el porcentaje medio de estas células en la DA estaba moderadamente elevado en comparación con los sanos, fundamentalmente a expensas de portadores de IgE. Sin embargo no establecieron relación con el grado o severidad de la dermatitis así como tampoco pudieron precisar si existía o no ERA asociada.

B) Formación de rosetas:

LUCKANSEN y col. (294) usaron esta técnica para medir el número de linfocitos con receptor de superficie para el tercer componente del complemento, que es otro marcador de membrana en los linfocitos B. Emplearon la técnica de formación de rosetas (identificación de linfocitos de carnero no sensibilizados) y el test de rosetas EAC (unión de un complejo eritrocito-Ac-complemento).

Encontraron un porcentaje normal de linfocitos B circulantes en sus pacientes con DA moderada o severa. Sin embargo detectaron una disminución significativa del porcentaje medio de linfocitos T y del número absoluto de linfocitos T y B. En consecuencia es probable que en la DA no exista una diferencia cuantitativa de linfocitos B. El aumento del porcentaje de los linfocitos portadores de IgE está en perfecta relación con el aumento de los niveles séricos de esta inmunoglobulina (299).

Otros grupos de investigación estudiaron la capacidad funcional de los linfocitos B a base de medir la respuesta de los Ac frente a los Ag. PALACIOS y col. (354) encontraron una respuesta anormal a la inmunización primaria con polisacáridos de E. Coli Brucellina, indicando que los pacientes con DA producen probablemente unos niveles adecuados de Ac protectores.

## II. Linfocitos T:

Son linfocitos que han madurado en el timo por lo que se les conoce también como timodependientes. Son los responsables de la inmunidad celular, entre cuyas funciones destacan:

- a) Las reacciones de hipersensibilidad retardada.
- b) La defensa frente a hongos, virus y el rechazo de los injertos.



Las evidencias de la existencia de alteraciones en la inmunidad mediada por células son numerosas. Sin embargo resultan más convincentes las alteraciones de la hipersensibilidad de tipo retardado, observadas en la DA:

1. Se ha observado una incidencia más baja de lo habitual de sensibilidad por contacto (430) (122) (124).

2. Igual ocurre con la sensibilidad al veneno de roble (poison oak) y al DNCB (238) (259). PALACIOS y col. (354) observaron que los pacientes con DA no se sensibilizaban al DNCB con la misma facilidad que la población normal e incluso que otros pacientes dermatológicos. Igualmente pudieron comprobar que la piel no afectada de los pacientes con DA, podía ser autotransplantada al lugar que se desease pero la piel afectada no admitía fácilmente ese trasplante a zonas de piel normal.

3. Existe una depresión de la respuesta a la tuberculina (PPD), candidina y estreptoquinasa-estreptodornasa (SK-SD) (208) (106).

La primera descripción de la depresión in vitro de la respuesta inmunocelular la hizo LOBITZ en dos pacientes con DA severa (293). Este autor estudió dos adultos jóvenes con DA de larga evolución (desde la infancia) a los cuales les practicó durante un año una serie de test de la función inmune, encontrando sistemáticamente una depresión de la inmunidad de base celular, por los siguientes datos:

1. Ausencia de respuesta a test cutáneos de tipo retardado.

2. Incapacidad para sensibilizarse al DNCB mediante test epicutáneos.

3. Disminución de la respuesta de los linfocitos en cultivo a la PHA.

4. Hipertrofia de nódulos linfáticos subcutáneos sin inmunología mediada por células, pero con la estructura de un nódulo que está implicado en la producción de Ac humorales. Por inmunofluorescencia directa se localizó IgE en los centros germinativos de esos nódulos linfáticos subcutáneos.

5. Ausencia de conjugados fluorescentes anti-inmunoglobulina y anti-C<sub>3</sub> del complemento tanto en piel afectada como en la aparentemente normal.

6. En un paciente se observó la supresión de la transformación linfocítica, durante los periodos de recaída y su recuperación durante la remisión del proceso.

Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por otros autores (390) pero los resultados han sido dispares (208) (491) y quizás se precisen estudios más cuidadosos en este sentido.

Otras manifestaciones de la existencia de alteraciones de la diferenciación celular es la observación de HANIFIN de la presencia, en varios pacientes con DA, de células de Sézary circulantes durante las exacerbaciones clínicas severas. Esas aberraciones de la morfología celular desaparecen durante las remisiones clínicas y sólo pueden ser identificadas de forma ocasional en algunos pacientes con DA.



También son numerosos los estudios que han tratado de evaluar el número de células T mediante diferentes técnicas. Se ha demostrado que las células formadoras de roseta con los eritrocitos de carnero (ERFC) están disminuidas en la DA, algo que podría estar relacionado con el descenso del factor tímico sérico observado en los asmáticos (136) ya que recientemente BYRON (58) ha demostrado que los ERFC circulantes, reducidos en los pacientes con DA, pueden normalizarse después de breves incubaciones con un extracto tímico y por otro lado también se ha demostrado que la presencia de ERFC disminuidos en recién nacidos normales clínicamente, pero con familiares alérgicos (246) es una clara evidencia de la existencia de un defecto básico del linfocito T en el síndrome atópico.

En la DA el *mecanismo de producción de las manifestaciones clínicas* es conocido aunque hay varias hipótesis (161).

1. La existencia de una herencia atópica.
2. El aumento de susceptibilidad a los intermediarios farmacológicos liberados por los mastocitos o los basófilos como resultado de la interacción del Ag con la superficie de IgE.

3. En el asma podría tener lugar un desequilibrio funcional del sistema nervioso autónomo con bloqueo parcial del sistema beta-adrenérgico (482).

4. Defecto de la barrera mucosa en los atópicos, produciéndose un contacto más íntimo entre el Ag y las células inmunocompetentes.

5. Asociación con estados de inmunodeficiencia:

- a) Los pacientes con DA productores de Ac reagínicos no precipitan el toxoide diftérico.

- b) Se ha encontrado una alta prevalencia de atopia en el síndrome de deficiencia de inmunoglobulinas.

- c) KAUFMAN y HOBBS (254) describieron deficiencias de inmunoglobulinas especialmente de IgA en más del 7% de los atópicos.

- d) TAYLOR y col. (489) demostraron que la deficiencia de IgA en la infancia puede estar asociada con un desarrollo posterior de atopia en los hijos de padres reagínicos.

- e) Se ha comunicado la existencia de pacientes con deficiencias de la inmunidad celular o humoral, al presentar:

- Mala respuesta de los Ac al toxoide tetánico.
- Reacciones anormales a la hipersensibilidad retardada a Ag.
- Alteración de la respuesta de los linfocitos a la PHA al ser cultivados en suero de feto de ternera.

Se ha investigado el estado de la inmunidad de base celular en la DA mediante determinaciones de inmunoglobulinas, el comportamiento a mitógenos y el estudio de los marcadores linfocitarios (43). Se detectó una leve depresión en este proceso.



LISI y col. (291) estudiaron el sistema inmune de pacientes con DA evidenciando:

- Disminución de los linfocito T en todos los pacientes.
- Anergia cutánea ante Ag bacterianos y micóticos (77'7%).
- Elevación de la IgE sérica total (55'5%).
- Sensibilidad de tipo inmediato (38'8%).
- Hipersensibilidad por contacto (27'7%).
- Sólo tres pacientes con disminución de linfocitos B.

WILSON y col. (536) han demostrado que si se incuban los linfocitos de individuos atópicos en un medio que contenga ácido ascórbico y Ag a los que sea sensible el sujeto, demostrados por test cutáneos positivos, se observa una disminución de la captación del ascórbico de forma significativa. Por el contrario esa disminución no se observa si el Ag presente no es de los que el paciente esté sensibilizado.

## **POBLACIONES LINFÓIDES:**

En la mayor parte de los estudios realizados se ha detectado una disminución del número de los linfocitos T (174) (294) con resultados variables en la determinación del número de linfocitos B (43). Así CARAPETO y col. (61) encontraron un número bajo de linfocitos T circulantes con incrementos recíprocos de células B. SECHER y col. (450) detectaron valores séricos de IgE elevados así como cantidades significativamente altas de linfocitos B formadores de IgE sin hallar otras diferencias destacables.

En la mayoría de los casos de DA se encontraron niveles elevados de IgE junto a alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos T, demostrándose la existencia de un aumento del número de células con IgE activa junto a una pobre actividad linfocitaria (293). Esto podría indicar que una alteración en el balance T suppressor/T helper, con una disminución de la actividad T supresora (424).

SCHUSTER (447) encontró un aumento de IgE sérica sin observar disminución de la actividad T supresora en relación con el grupo control, lo cual indica que la activación inespecífica de las células supresoras con ConA proporciona una población diferente, con la cual se regula la producción de IgE. De los estudios realizados sobre las poblaciones linfoides se deduce también en general, que existe un descenso en el número de los T-Et sin que se vean seguidos de descensos numéricos de los T-Ea, lo cual podría ser achacado a las técnicas usadas. STRANNEGARD (472) comparó los resultados de varios autores y observó que las mayores deficiencias se encuentran sólo cuando los métodos utilizados permiten enumerar las células T con poca avidez por SRBC (T-Et). Respecto a las subpoblaciones B



sus niveles son muy variables según diferentes autores: para unos muy alta (311) y para otros muy bajas (473) (161). CORMANE (87) demostró que los linfocitos de pacientes atópicos presentaban inmunofluorescencia positiva para IgE del 14 al 31%. LOBITZ y col. (293) describieron en un nódulo linfático de un paciente atópico una deplección en las áreas paracorticales T, incremento en las zonas de localización B así como la presencia de receptores de IgE en las células B. VALVERDE y col. (513) también estudiaron las subpoblaciones linfocitarias B y T (T-Et y T-Ea) encontrando disminución en la subpoblación T con incremento de la B.

En la DA se ha demostrado que existe una proporción significativa de linfocitos portadores de IgE en su membrana limitante (88), por el contrario el porcentaje medio de linfocitos IgE positivos varía de unos estudios a otros, así se han observado pequeños incrementos de los linfocitos formadores de IgE (61) junto a elevaciones más significativas (45). Esas diferencias, aunque difíciles de explicar, podrían justificarse si se acepta que en los pacientes con altas concentraciones séricas de IgE, las moléculas de dicha inmunoglobulina pueden adherirse a la membrana de los linfocitos y granulocitos basófilos que tengan receptores para la fracción Fc de la IgE (147) (262). El incremento del nivel de IgE sérica suele estar en correlación con el porcentaje de linfocitos IgE positivos en estos pacientes, que son los precursores de células plasmáticas productoras de IgE madura.

El incremento medio de linfocitos B es normal en la mayoría de las revisiones, mientras que el de linfocitos T en sangre periférica es bajo (491) (45). Estos hallazgos suelen presentarse paralelamente a la disminución de la inmunidad de base celular descrita por otros autores (216) y a la existencia de niveles de las restantes inmunoglobulinas dentro de la normalidad (80).

Se ha sugerido que la DA fuese la consecuencia de un defecto en el sistema celular T, en el sentido de una disminución de las células T supresoras (448) lo cual conduciría a un aumento de la concentración de IgE. En el ratón está demostrado que las células T y timocitos tienen un efecto supresor sobre la producción de IgE (529) lo cual está aún por estudiar en los humanos, en los cuales sí sabemos que existe un descenso de los linfocitos con receptores para los eritrocitos de carnero y linfocitos T (8) (170).

El bajo número de células T, puede reflejar:

- a) Disminución de la subpoblación T que funciona habitualmente como reguladora de la producción de IgE (144).
- b) Inhibición de algún tipo, para formar rosetas sin que se afecte la capacidad funcionante de estas células (174).

Los pacientes con DA activa e IgE elevada, presentan una reducción selectiva en las células T circulantes. Efectivamente SCHUTER y col. estudiaron esta subpoblación celular T en relación con la presencia de recepto-



res para el fragmento Fc de la IgM(T $\mu$ ) y para el fragmento Fc de la IgG(T $\gamma$ ), en pacientes con DA e IgE elevada y en individuos no atópicos con IgE normal. En ambos grupos encontraron:

- Valores comparables de linfocitos totales y del número relativo y absoluto de células T $\mu$  y T totales.

- Sin embargo los valores absoluto y sobre todo relativo de T $\gamma$  estaban marcadamente reducidos.

Esta anomalía no es indicativa de enfermedad alérgica en general y tampoco parece estar causada directamente por factores séricos. Probablemente es un reflejo de la actividad de la enfermedad y se observó que se correlacionaba inversamente con los niveles de IgE sérica en estos pacientes con DA.

Se ha encontrado aumento de linfocitos portadores de IgE tanto en piel lesionada como en sangre periférica en estos enfermos. Igualmente se han encontrado elevaciones de linfocitos B portadores de IgE en sangre periférica (61) pero no se ha podido establecer una correlación entre los valores de la IgE sérica y el número de linfocitos B portadores de esa inmunoglobulina.

Se cree que el defecto básico radica en el sistema de células T en el que facilitaría una función inhibidora que controlase la actividad inmunológica del organismo (363). En la DA existe una predisposición a formar IgE con mayor rapidez y en mayor proporción que en los asmáticos y/o afectados de fiebre del heno y por supuesto que en los normales, lo cual nos permite suponer que existe:

- a) Una cooperación entre el sistema de células T y B.

- b) Una alteración del control de las células T.

Otra manifestación de este defecto de la DA, sería la debilidad de:

- La respuesta cutánea de la sensibilidad retardada.

- La respuesta linfocitaria in vitro frente a sustancias como PHA.

Como consecuencia del fallo de la función inhibitoria y reguladora del sistema T, se provocaría una actividad exagerada e incontrolada de las células T y B que daría lugar a una elevación de IgE e IgG sintetizados por las células B. Si admitimos una alteración en el sistema de regulación de las células T y un estímulo endógeno no antigénico de la respuesta inmune en la DA, los linfocitos activados por esta vía podrían inducir la enfermedad.

CZARNECKI y col. (92) trataron de determinar si existe en la DA un déficit general de las células T o si por el contrario hay una disminución de un subgrupo particular de estas células. Por ello se identificaron las células T mediante la técnica de formación de rosets E(TE $_1$ ) y la de roseta espontánea (TE $_a$ ) y las células -B se detectaron por inmunofluorescencia con Ac marcados con fluorocromo F(ab) $_2$ anti-F(ab) $_2$  y se excluyeron por fagocitosis del latex los monocitos. De esa forma se encontraron que:



a) El número de linfocitos T total era significativamente inferior en los atópicos en comparación con los sujetos normales.

b) El de células B sin embargo era igual.

c) Respecto a las poblaciones T en los pacientes atópicos existe una disociación marcada entre los linfocitos detectados por formación de rosetas activa y las células T portadoras de receptor Fc-IgG (subpoblación de células  $T_Y$ ).

Utilizando los Ac monoclonales, LEUNG y col. (288) estudiaron las subpoblaciones linfoides de los linfocitos T de sangre periférica en pacientes con DA. Se emplearon:

1. OKT<sub>3</sub> identificador de los linfocitos T en su conjunto ( $T_3$ ).
2. OKT<sub>4</sub> que identifica los helper (auxiliares-inductores) ( $T_4$ ).
3. OKT<sub>8</sub> identifican los suppressor/citotóxicos ( $T_8$ ).

Encontraron:

- Disminución en su conjunto del número de linfocitos T circulantes.
- Menor porcentaje de células  $T_3^+$  y  $T_8^+$  pero no de  $T_4^+$ .
- Aumento selectivo de la relación OKT<sub>4</sub>/OKAT<sub>8</sub> (helper/suppressor).

En conclusión la mayoría de los pacientes con DA activa tienen una pérdida de células T supresoras/citotóxicas circulantes.

Las alteraciones inmunológicas presentes en la DA están relacionadas entre sí.

COOPER y col. (85) estudiaron los marcadores celulares inmunoreguladores así como las interacciones funcionales existentes, tanto de los linfocitos T purificados como de los linfocitos B enriquecidos, en un ensayo sobre la estimulación de la producción de IgG mediante HCM (mitógeno fitolaca carmín). Encontraron déficit en el número de los linfocitos T inmunoreguladores y en la generación de linfocitos B con respuesta al HCM y propusieron un modelo en el cual las alteraciones del metabolismo del nucleótido cíclico de los linfocitos T helper en los atópicos, pueden producir anomalías en los linfocitos T inmunoreguladores y en los B con respuesta al HCM.

En pacientes con DA activa se han determinado los niveles de células T circulantes mediante la técnica de formación de rosetas E y  $T_G$  (células T con receptor Fc para IgG), Ac monoclonales OKT<sub>3</sub>, OKT<sub>4</sub>, OKT<sub>8</sub> y K5/3. Se obtuvieron los siguientes resultados:

1. Valores correlacionados con los niveles de IgE sérica.
2. La población T total estaba reducida como se comprobó mediante la técnica de formación de rosetas E y los OKT<sub>3</sub>.
3. El número de células T con receptor Fc para IgG( $T_G$ ) era escaso.
4. Las células T que reaccionaron con los OKT<sub>8</sub> eran las normales.
5. Sin embargo se observó una reducción de las células T OKT<sub>4</sub>.
6. La proporción de células T que reaccionaron con el monoclonal Q



5/3 estaba aumentada en la mayoría (es el Ac contra determinante común de Ag la humanos). Esto indica una activación específica de las células T en esta enfermedad.

7. No hay relación entre IgE sérica, el número de rosetas E circulantes y las células  $T_{H1}$ ,  $T_{H2}$ ,  $OKT_4^+$  y  $OKT_8^+$ .

MENEGHINI y BONOFAZI (315) estudiaron los datos clínicos e inmunológicos en relación con el papel de los factores inmunológicos en la DA, encontrando:

a) Un déficit primario de los linfocitos T, habitualmente no severo, transitorio, que podría ser el responsable de la mayor susceptibilidad a las infecciones y que no está relacionado con la severidad del cuadro.

b) Cerca del 10% de los pacientes con DA tienen una hiperproducción de IgE frente a numerosos alérgenos ambientales comunes que es independiente al déficit linfocitario T. Esos Ac no parecen tener un papel importante en el curso de la enfermedad, ya que al menos en la experiencia de estos autores las vacunaciones y las dietas de eliminación son raramente eficaces. Sin embargo podrían actuar como inmunocomplejo: IgE+Ag alimentarios, lo cual no deja de ser una hipótesis que hay que demostrar.

Recientemente se ha sugerido que un alérgeno puede ser activado por nuevos mecanismos, implicando así reacciones de tipo retardado o semi-retardados, como ocurre en la hipersensibilidad basófila cutánea.

La conclusión de este estudio es que muy probablemente existan factores alérgicos complejos y numerosos que puedan empeorar el curso de la DA. En los casos en los que no pueden ser demostrados los alérgenos exógenos, pueden hacer creer a algunos autores que existiría la DA alérgica o extrínseca y la DA no alérgica o intrínseca, al igual que ocurre con el asma, por ello debemos tener presente que existen numerosos estímulos no inmunológicos que desempeñan un papel importante en los pacientes con DA. Pero además debemos tener presente que estos sujetos están predispuestos genéticamente a padecer DA y posteriormente se verán expuestos a estímulos alérgicos y no alérgicos.

SPIEGELBER y col. (465) han estudiado los linfocitos de sangre periférica T y B, mediante la técnica del test de rosetas, para determinar la existencia de receptores Fc de IgE (Fc  $\Sigma$  R) y Fc de IgG (Fc  $\Sigma$  R) en voluntarios no atópicos, en atópicos moderados, severos y en el síndrome de hiper-IgE. Se observó que está relacionado directamente el aumento de IgE y la existencia de receptores Fc $\Sigma$ R en los linfocitos de sangre periférica; que en el síndrome de hiper-IgE, la mayoría de los linfocitos Fc $\Sigma$ R<sup>+</sup>, eran células B y que en los atópicos moderados las células  $T_H$  y  $T_V$  eran + para Ac  $Ly_3^+$  y  $OKT_{11}$  pero no reaccionaban con los Ac  $OKT_3$ ,  $OKT_4$  y  $OKT_6$ .

Los pacientes con DA presentan una serie de anomalías de las células T tales como:



1. Respuestas pobres de la hipersensibilidad retardada a Ag in vivo.
2. Depresión de las células linfocitarias mixtas autólogas (AMLR).
3. Depresión de la proliferación celular T para Ag in vitro.
4. Disminución de la capacidad para genera células T citolíticas.

Todas esas anormalidades se han asociado a:

- a) Descenso del número de células  $T_8^+$  (suppressor/cytotóxic) circulantes.
- b) Disminución de las células  $T_{29}^+$  (AMLR reactivas).
- c) Menor capacidad para regenerar células T cytotóxic helper.

En pacientes con deficiencia celular inmune existe por lo general una elevación de los niveles de IgE sérica, lo que implica una alteración de la función de las células T (138), dado que la síntesis de IgE está regulada por las células T. Los pacientes con alergia de tipo inmediato incluidos en éste déficit de la inmunidad celular, presentan unas células B circulantes grandes que son secretantes de IgE espontáneamente in vitro. Esa tendencia se ve suprimida por la acción de las células  $T_8^+$  de los individuos normales pero en los atópicos no ocurre así.

En los pacientes con IgE elevada, existen complejos inmune IgE, algunos de los cuales contienen Ac IgG para la IgE. Los complejos inmunes que contienen IgE afectan la función celular inmune a base de inhibir la quimiotaxis, discriminar las respuestas proliferativas T celulares dependientes de los monocitos y producir monocitos que liberen prostaglandinas y favorezcan la reabsorción ósea.

En el síndrome de hiper-IgE se produce una mejoría en la quimiotaxis y en la función celular T, mediante la plasmaféresis y reemplazamiento con plasma normal.

La mayor parte de los estudios realizados en la DA se han llevado a cabo durante las fases de enfermedad activa. Sin embargo de la etapa inactiva de la DA disponemos de escasa información. Uno de esos pocos trabajos es el de BEARD y col. (21). Estos autores estudiaron 16 niños con DA pero sin clínica, en comparación con un grupo control formado por 13 adultos sanos. Encontraron:

1. Aumento o disminución de las inmunoglobulinas de manera aislada.
2. Niveles del complemento dentro de la normalidad.
3. Porcentaje medio de células T algo menor que el del grupo control, aunque significativo.
4. No existían diferencias valorables en los análisis de cultivo celulares entre los grupos de pacientes y el control.
5. Los valores de ambos grupos fueron comparables en cuanto al quimiotactismo, el análisis de yodación cuantitativa, la capacidad fungicida y la bacteriostática.

En conclusión, las mayores anormalidades de la DA referentes a la



existencia de cifras anormales de células T y variaciones en los niveles de inmunoglobulinas así como otras alteraciones inmunológicas reflejadas en la literatura, pueden ser secundarias a la enfermedad y el principal problema de la DA podría radicar en un pequeño grupo de células T que van a regular las funciones inmunológicas.

Los mecanismos de interacción entre las células T y B en la respuesta IgE se conocen bien en los modelos experimentales animales, sin embargo en humanos se ha investigado muy poco hasta el momento. Mediante un sistema de producción y cuantificación de la IgE a partir de los linfocitos humanos sensibilizados y estimulados in vitro con Ag durante 24h. LAHOZ y col. (282) han tratado de estudiar la influencia de los linfocitos T en la respuesta IgE y encontraron que las células T aisladas no producían IgE. Sólo las poblaciones de células B enriquecidas eran capaces de producir IgE, incluso en cantidades superiores a las detectadas en los cultivos control de linfocitos completos. Igualmente estudiaron el papel de la subpoblación  $T_{\gamma}$  en el control de la respuesta IgE y detectaron la existencia de un déficit cualitativo de células  $T_{\gamma}$  ya que los cultivos depleccionados de células T producían cantidades menores de IgE.

## **SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES: REACTIVIDAD TUBERCULINICA**

En 1895 KAPOSÍ llamó la atención sobre la especial susceptibilidad de estos pacientes a padecer infecciones cutáneas severas, unas poco frecuentes como la viruela y otras más banales como el herpes simple (251).

Han sido numerosas las observaciones realizadas de esa tendencia un tanto especial que tienen los atópicos para padecer procesos virales como el herpes simple y el virus de la vacuna, que originan respectivamente el eczema herpeticum y el eczema vaccinatum. Últimamente se han descrito asociaciones con verrugas vulgares y molluscum contagiosum (461) (81), aparición de verrugas múltiples (91) menor frecuencia de sensibilidad a la hidra venenosa (238) y coexistencia con procesos fúngicos, destacándose igualmente una alta incidencia de procesos alérgicos entre los pacientes que padecen infecciones crónicas por hongos superficiales de difícil tratamiento y sus familiares.

La predisposición a padecer esos procesos (375) es índice de que existe una alteración de la inmunidad de base celular (175) consistente en la disminución en la respuesta celular retardada, frente a varios Ag incluyendo los derivados de hongos y virus (207) (311) así como bacterias y sustancias inorgánicas (396) (162) (399). Esto hace que algunos autores sostengan la hipótesis de la alteración de la respuesta inmunitaria como



responsable de las lesiones cutáneas, frente a la idea anterior ya superada, que relacionaba exclusivamente la tendencia a padecer estos procesos con trastornos intrínsecos de la piel de los pacientes atópicos.

Sin embargo no está claro si esa hiporreactividad era primaria o secundaria a la causa de la dermatitis. Se sabía que en individuos con procesos inflamatorios variados, infecciosos o no, se puede observar una alteración transitoria de la inmunidad mediada por células (167) (188) (159). Por ello UEHARA (501) investigó la reacción tuberculina (RT) en este proceso tratando de comprobar si la inmunidad mediada por células queda suprimida en la DA igual que ocurre en la DCA y en la DCI (por irritantes primarios) (506) y encontró que la RT sufre una supresión transitoria disminuyendo ostensiblemente durante el periodo de exacerbación del proceso y aumentando significativamente en las fases de remisión. En los individuos con DA ya curada y antes del comienzo de la enfermedad la RT es normal, además se observó la supresión de la RT ya establecida cuando se producen inflamaciones eczematosas tanto en la DA como en la DCA. El mecanismo por el que esto ocurre continúa en el terreno de la especulación, habiéndose implicado hasta ahora:

1. Factores séricos inhibitorios.

2. Alfablobulina con propiedades inmunosupresoras (54), observada en animales de experimentación sensibilizados a un alérgeno de contacto.

3. Macrófagos de animales en tratamiento con Ag productores de una sustancia de Pm bajo que deprime las respuestas a la PHA (340) (60).

El suero de los atópicos que tienen altos niveles de IgE inhibe la formación de rosetas con células T normales (174) pero además la IgE también deprime la proliferación linfocitaria con Ac oximercurio salicilato sódico, mitógeno de las células T (444). Por ello la presencia de IgE asociada a la inmunodepresión, podría jugar algún papel en la depresión de la inmunidad mediada por células en los pacientes con DA. Igualmente se ha sugerido que una subpoblación de linfocitos inmunes (linfoblastos T y descendientes) migre de forma inespecífica a las áreas en las que se produce eczema (13) (4), por tanto es posible que una lesión eritematosa extensa atraiga un gran número de células inmunes en sangre circulante, razón por la que no se producirá una reacción normal con la tuberculina. Al comparar atópicos con sanos, se ha comprobado que los linfocitos de los pacientes con DA tienen menor respuesta a la PHA (128) pero si la experiencia se realiza durante un periodo de remisión, la reactividad a la PHA es normal (71). ROGGE y col. (424) consideran que en la DA el defecto de la función leucocitaria se normaliza rápidamente durante la remisión del proceso. Determinaron varios factores inmunológicos en estos pacientes para poder establecer si las inmunodeficiencias se presentan con suficiente frecuencia o no en este proceso. Pudieron observar una alta incidencia de infecciones



cutáneas y una función alterada según se demostró por la respuesta quimiotáctica de los polimorfo y mononucleares y por la respuesta de los linfocitos a la PHA. De todo lo expuesto anteriormente se deduce que la inflamación eczematosa desempeña un papel importante en la depresión de la inmunidad mediada por células tanto in vivo como in vitro en la DA (501).

Estudios previos de las reacciones retardadas en pacientes atópicos a PPD (tuberculina), vacuna de la parotiditis y test de Schick, han permitido comprobar que eran menores que en los sujetos control (397). Por tanto existe un grado por debajo de lo normal en la reactividad demorada en la DA.

Más recientemente se ha estudiado la prueba de PPD (Mantoux) y se encontró un número de positivities muy bajo en comparación con el grupo control. Igualmente se detectó una elevada frecuencia de parasitosis intestinal por giardia lamblia en el grupo atópico, quizás debido al defecto básico de la inmunidad celular. Sin embargo otros autores no han obtenido esos resultados. Nuestra experiencia tampoco concuerda con la alta incidencia de parasitosis intestinal que algunos citan (123).

En el mecanismo de producción de la DA existen alteraciones en la inmunidad humoral, celular y otras alteraciones enzimáticas. Se han realizado pruebas intradérmicas de sensibilidad retardada (146) a candidina, tricofitina y tuberculina con lecturas en 20 min., 24 h., 48 y 72 h., leyéndose tan sólo las positivities que producían induraciones mayores de 5 mm de diámetro. El resultado fue:

	en 48 horas	en 72 horas
CANDIDINA	– en 72,5%	– en 85%
TRICOFITINA	– en 77,5%	– en 87,5%
TUBERCULINA	– en el 82,5% de los casos	

Como conclusión de este estudio debe tenerse presente:

1. Hay que practicar sistemáticamente estas pruebas cutáneas en los pacientes con DA.
2. En los pacientes que tengan las pruebas alteradas se deberán realizar estudios in vitro de la inmunidad celular.
3. En la DA se ha encontrado una disminución de las respuestas a las pruebas intradérmicas de sensibilidad retardada a candidina, tricofitina y tuberculina.

Se ha propuesto un test in vitro nuevo, basado en la observación de que los linfocitos pequeños de sujetos tuberculin-sensibles, se estimula y produce un aumento del porcentaje de células mitóticas y linfoblastos en

cultivo tisular, cuando estos linfocitos se cultivan en presencia de PPD (376).

## **RESPUESTA FRENTE A DIFERENTES MITOGENOS:**

Se han obtenido resultados variables. Así BOUSKUET (43) y GOTTLIEB (151) no encontraron alteraciones. Otros grupos de investigación también hallaron valores similares a los del grupo control usando FCS o AS (208) (491). VALVERDE y col. (513) estudiaron la respuesta de los linfocitos una vez estimulados con PHA y PWM en presencia de suero autólogo y de feto de ternera. Tampoco apreciaron cambios en el índice de respuesta a la estimulación con estas sustancias.

Por el contrario LOBITZ (293) y ANDERSEN (8) habían detectado una disminución en la respuesta a mitógenos, aunque el segundo sólo lo observó si el cultivo se preparaba en presencia de sueros autólogos. RACHELEFSKY (390) observó disminución de la respuesta a la PHA en atópicos al usar bajas concentraciones de mitógenos, pero a una concentración óptima de PHA, la respuesta era normal. Es posible que la diferencia que existe entre la alteración de la subpoblación T y la respuesta normal a la estimulación con PHA, pueda ser explicada por la disfunción lineal de la respuesta de las células T a la PHA sugerida por PARKER (370). Sin embargo son varios los autores que obtienen una respuesta normal si se estimulan con PWM (513).

Dado que últimamente es frecuente utilizar test in vitro para el estudio de la inmunidad de base celular en la DA, la respuesta a la PHA cobra mayor importancia. Dicha respuesta es objeto de discusión ya que unos autores describen unas respuestas T sustancialmente disminuidas mientras que otros sólo la encuentran algo deprimida (127) y finalmente para otros son normales (207) (101) (161). Igualmente se han comunicado disminuciones en la síntesis del DNA en los linfocitos de pacientes atópicos como respuesta a la ConA (473). Con respecto al número de células T en sangre periférica, unos encuentran disminución (294) y otros normal (312). Se ha estudiado la función de las células T en la DA, mediante la emigración leucocitaria en agar (LMAT) y el test de transformación linfoblástica (TTL) encontrándose una disminución significativa de la liberación inducida por la PHA y PPD, del factor de inhibición de la migración leucocitaria (MIF) de los linfocitos, sin embargo no se encontró diferencias en la blastogénesis espontánea o en la respuesta blastogénica de los linfocitos in vitro a la PHA, ConA y SK-SD (205).

En el LMAT, la migración de los polimorfonucleares puede ser inhibida por el MIF que estaría producido mediante inducción por mitógenos o Ag, por los linfocitos. En la *técnica directa*, en la que el Ag es incubado directa-



mente con los leucocitos de sangre periférica migratorios, se correlacionan bien con la presencia de hipersensibilidad cutánea retardada (273) (373) (112) (7). La *técnica indirecta*, en dos etapas ha demostrado ser más sensible y correlaciona a los mismos Ag con el tamaño de las reacciones de la piel (7) (73). La alta sensibilidad del LMAT para detectar disminuciones en la inmunidad de base celular, ha sido resaltada en varios estudios (149) (150). La correlación entre la severidad y la función disminuida de las células T fue comunicada por ROGGE (424), utilizando la quimiotaxis de polimorfo y mononucleares y las respuestas linfocitarias a la PHA, así como se ha establecido por otros autores la correlación inversa entre severidad y niveles de células T (473) y entre los niveles de IgE y células formadoras de roseta (491). Por el contrario hay quien no ha observado esa correlación (8). Procede resaltar que esa relación no ha sido buscada en la mayoría de los estudios en los que se ha encontrado disminución de la función T celular.

En niños afectados de eczema se ha observado que sufren una transformación de sus linfocitos a linfoblastos en los cultivos celulares, en presencia de extractos de piel homóloga y autóloga normal. Estos hallazgos no han sido confirmados posteriormente (372). Se ha observado que la transformación de los linfocitos autólogos estimulados con PHA en pacientes con DA es mínima en comparación con los controles (355). Sin embargo la transformación de los linfocitos tisulares, consistente en la producción de numerosas mitosis y la formación lifoblástica, se ha conseguido con diversas sustancias (199): PHA (estimulante inespecífico), PPD (tuberculina) que son Ag específicos a los que el paciente se ha sensibilizado previamente y extractos tisulares. Los Ag suelen estimular sólo a una población pequeña de linfocitos en cultivo, mientras que la PHA estimula a casi todos los linfocitos en cultivo tisular (109). Sin la estimulación, la síntesis de DNA no se produce en los linfocitos en dicho cultivo (84).

Son numerosas las evidencias clínicas y de laboratorio, de la existencia de alteraciones inmunitarias en la DA, a pesar de que los resultados son contradictorios en muchos casos ya que llama la atención el hecho de que si comparamos los test cutáneos con la respuesta a los TTL en los pacientes, se observa que la mayoría tienen respuestas normales in vitro mientras que presentan anergia cutánea a la candidina y a la SK-SD. SEEBACHER y HEIDEMBLUTH (451) han encontrado reiteradamente transformaciones espontáneas en los TTL de los pacientes con DA así como con otras enfermedades cutáneas alérgicas.

ELLIOT y col. (107) estudiaron la transformación linfoblástica inducida por la PHA inmediatamente tras el aislamiento y 4 días de cultivo (precultivo). Encontraron que aunque inicialmente la respuesta de los linfocitos en la DA eran normales, fueron aumentando paulatinamente hasta llegar a ni-



veles normales tras el periodo de precultivo. En efecto, la respuesta inicial anormal a la PHA se normaliza si las células se cultivan durante 2-4 días en medio enriquecido. Mediante experiencias de mezcla y separación de células adheridas, no pudieron encontrar evidencias de una actividad supresora anormal en las células aisladas recientemente. Tampoco se detectaron evidencias de efectos inhibitorios del suero, aunque podría ocurrir que los factores inhibitorios fuesen inestables y se destruyesen a lo largo de tres días de cultivo. En síntesis, los defectos funcionales de los linfocitos son reversibles *in vitro*. Estos resultados podrían interpretarse en base a la deficiencia de los linfocitos circulantes inmaduros en las respuestas a mitógenos y se sugiere que el defecto de la función inmune en la DA no se debe a una alteración linfocitaria intrínseca permanente sino que lo más probable es que se deba a factores relacionados con la actividad y severidad del proceso.

Las respuestas a la PHA y ConA presentan un alto grado de variabilidad incluso en los controles sanos, lo que podría explicar las contradicciones de muchos estudios de las enfermedades inmunodeficientes sobre la respuesta a la PHA y ConA (206) (330). Ambas sustancias estimulan gran número de células T e incluso es posible que separen subpoblaciones de células T (184). Por ello sólo pacientes con deficiencias severas en la función de células T muestran repetidamente la transformación linfocitaria notablemente alterada en la respuesta a mitógenos. En numerosas enfermedades se ha encontrado un aumento espontáneo de la síntesis del DNA linfocitario. Son enfermedades con alteración de la inmunidad de base celular como es el caso de la sarcoidosis (273). En el estudio de HORSMAN-HEIMO y col. (205) la transformación blástica espontánea es igual en los casos de DA y controles. Esto está de acuerdo con otros autores (161) (424) aunque hay quien ha descrito un incremento espontáneo de la síntesis del DNA linfocitario en casos de DA (390), mientras que otros encuentran una depresión (491).

Se ha demostrado que si se incuban las células de pacientes con DA durante 24h., aparece un efecto disminuido en las respuestas a la PHA y no parece que esto esté relacionado con la presencia de inhibidores séricos circulantes. Al añadirle a estas células precultivadas células mononucleares aisladas *in fresco* se demostró la presencia de células T supresoras de corta vida (468), por el contrario en la DA no se han detectado supresiones en células precultivadas, por ello sospechamos la presencia de células supresoras anormales en este proceso. En la enfermedad de Hodgkin, se ha podido identificar una célula supresora anormal en las series monocito-macrófagos (148) pero en la DA al tratar de poner en evidencia la presencia de un macrófago supresor no se ha podido encontrar.

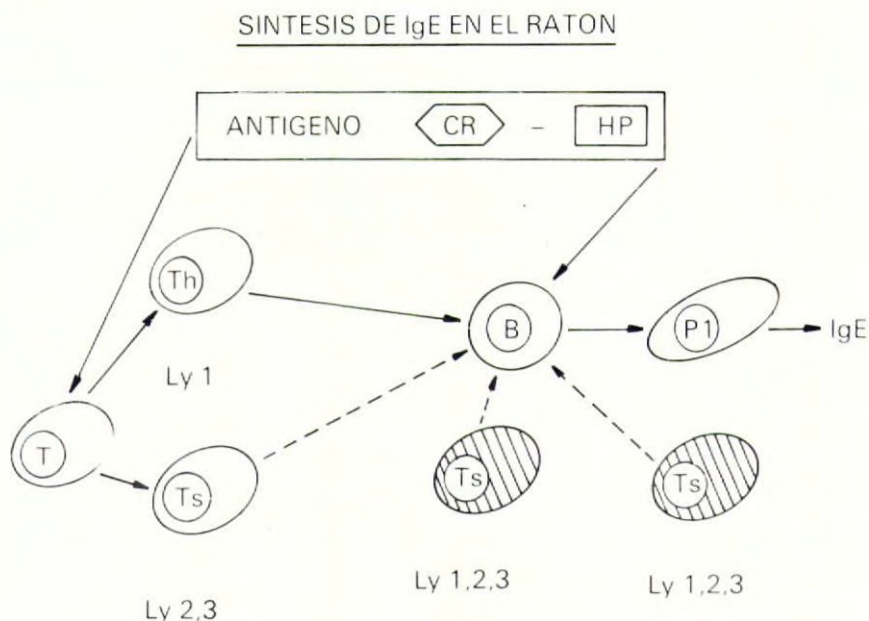
SCHOPF y col. (445), observaron una disminución significativa en la



respuesta de los linfocitos T frente a la estimulación con ConA en pacientes con DA leve. En estos enfermos la síntesis de DNA estaba elevada.

## INTERACCIONES INMUNOCELULARES: LINFOCITOS SUPRESORES Y ACTIVIDAD T SUPRESORA:

La tolerancia y duración de la respuesta IgE en el animal están determinadas por la asociación compleja de signos positivos provenientes de los *linfocitos T helper* y de signos negativos de los *linfocitos T supresores*. Estos signos se ejercen sobre los linfocitos B que a su vez son estimulados directamente por el Ag (44).



Ly 1, 2, 3; Ly 1; Ly 2, 3 = fenotipo de los linfocitos. || CR = proteína portadora de Ag. || B = linfocitos B. || Hp = hapteno. || Pl = plasmocito. || T = linfocito T. || Th = linfocito T helper. || Ts = linfocito T suppressor. || Regulación por los linfocitos no dependientes del Ag. || Las flechas continuas indican los efectos reguladores activadores. || Las flechas discontinuas efectos inhibidores. || Los linfocitos T suppressores Ly 1, 2, 3 son Ag independientes pero igualmente específicos de la respuesta IgE.

Aunque los estudios de las subpoblaciones linfoides se conocen muy bien en el ratón, en el hombre esos conocimientos están mucho menos desarrollados. Sin embargo cada vez sabemos más del papel que desempeñan las subpoblaciones linfocitarias en la alergia y en la atopia. El estudio de los marcadores de membrana y de los cultivos celulares ha permitido determinar la existencia de una alteración en la regulación de los linfocitos T, sin embargo esa alteración es mal conocida, parece ser que existe una inmadurez de los linfocitos T con menor actividad de los T suppressors o bien mayor de los T helper.

Se considera por la mayoría que la base del exceso de producción de IgE en la DA sería una posible falta de linfocitos T supresores.

Estudios experimentales han demostrado que las células T son necesarias para la regulación de los niveles Ac reagénicos (485) lo cual es extrapolable a la atopia al haberse demostrado la existencia de receptores Fc de IgE e IgM en la superficie de los linfocitos humanos T supresores (T suppressor o  $T_V$ ) y T auxiliares (T helper o  $T_H$ ) respectivamente (333). Utilizando eritrocitos de bovino IgG-cubiertos, se ha demostrado que en la DA existen descensos de los T suppressor (85) y cultivando las células B de pacientes atópicos se ha observado que habitualmente producen niveles superiores a lo normal de IgE, pero que hay que tener presente que los cultivos de células B y T tanto en atópicos como en individuos normales, dan resultados inconstantes, encontrándose a veces células T defectuosas y B anormales (51) (440).

Actualmente los grupos de investigación de la DA intentan clarificar si se acepta o no la existencia de alteraciones o defectos primarios de las poblaciones de linfocitos T y en la regulación de la producción de inmunoglobulinas y se sostiene una hipótesis generalizada que afirma que las enfermedades atópicas serían el producto de exposiciones precoces a un antígeno en individuos con susceptibilidad genética, que son incapaces de un autocontrol en la síntesis de Ac reagénicos. Así se ha sugerido un mecanismo patogénico basado en un posible déficit de secreción de IgA necesaria para neutralizar los alérgenos alimentarios a nivel intestinal.

TAYLOR y col. (489) publicaron unos hallazgos de déficit transitorios de IgA sérica en recién nacidos propensos a padecer alergia. Estudios posteriores tanto del mismo grupo (482) como de otros investigadores (269), no pudieron confirmar esas observaciones. Sin embargo esta idea ha permanecido muy enraizada entre los especialistas que atienden este proceso habitualmente y la mayoría recomienda restricciones de comidas y precauciones con los inhalantes alérgicos en los hijos de pacientes alérgicos.

La mayor parte de los estudios realizados con la IgE están enfocados hacia los mecanismos inmunológicos tipo I, sin embargo BROSTOFF y col. (50) aportaron el descubrimiento de la presencia de acumulos de IgE en la



DA. Los pacientes que estudiaron, tenían formas de IgE circulantes de alto Pm, lo cual ha despertado el interés a cerca de la existencia de posibles complejos IgE tanto en Ag como con antiglobulinas (538) que puedan localizarse en la piel para producir la enfermedad. No está determinado si son eventos primitivos, secundarios o causales en relación con el proceso.

En relación a la actividad T supresora se ha tratado de evaluar en pacientes con DA e IgE elevada, en comparación con la de sujetos normales. Dicha actividad se estimuló con ConA (447). No se encontraron diferencias significativas en los resultados obtenidos en ambos grupos. Aunque en la patogenia de la DA parece que intervienen diferentes alteraciones de las células inmunoregulatoras e inmunosupresoras, no está demostrado su papel (467). Parece ser que en la DA activa, la alteración de la actividad supresora consiste más en la generación de células supresoras que en la respuesta a señales supresoras. Casi simultáneamente JUTO y BJORKSTEN (245) sugerían que si aceptamos que las células T supresoras sufren un desencadenamiento tardío por los Ag, lo lógico sería que estos pacientes se expongan a grandes cantidades de Ag y no que éstos se eliminen, como recomendaba SOOTHILL (412) y otros investigadores.

Las técnicas de los Ac monoclonales han confirmado aspectos inmunológicos y mecanismos reguladores que actúan en la DA y que conocíamos por las técnicas clásicas de formación de rosetas (402) especialmente en la regulación que ejercen las células T supresoras o las células citotóxicas. De forma análoga la alteración farmacológica pone de relieve los aspectos intracelulares, incluido el mecanismo del AMPc de las células participantes en las reacciones inmunes. La inhibición del retroproceso negativo de la histamina relacionó el papel de las alteraciones bioquímicas con los cambios inmunológicos.

Aún a pesar de que autores como SCHUSTER (447) habían encontrado valores normales al estudiar la actividad T supresora inespecífica recientemente se ha vuelto a estudiar dicha actividad, inducida por la ConA y se ha encontrado un nivel más bajo de actividad en los pacientes con DA (513).

## **OTROS DEFECTOS FUNCIONALES CELULARES EN LA DERMATITIS ATOPICA:**

La evidencia de anormalidades en los neutrófilos, monocitos y basófilos que se observan en la DA, es algo que hace pensar en la existencia de una alteración primaria de los linfocitos T o un defecto tímico.

En pacientes con exacerbaciones de la DA severa se han encontrado depresiones en la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos. Esos déficit eran rápidamente reversibles con la mejoría del proceso encontrándose



evidencias de inhibición sérica de la migración de neutrófilos (179) y monocitos (457) respectivamente. En algunos pacientes, pocos, pudieron detectar niveles muy elevados de histamina plasmática, correlacionada con la inhibición de la quimiotaxis en estos mismos plasmas.

HILL y KUIE (198) estudiaron el síndrome de hiper-IgE y sugirieron que el responsable de la inhibición de la quimiotaxis podría ser el receptor  $H_2$  de los leucocitos por medio de la acción de la histamina mediada por el AMPc. MICHAELSSON (318) encontró disminución de la capacidad de fagocitosis de los neutrófilos en la DA.

En síntesis, muchas anormalidades de los leucocitos en pacientes con DA son reversibles, normalizándose con las remisiones clínicas o con manipulaciones in vitro. Los responsables de estas alteraciones pueden ser desarreglos tímicos o defectos de la maduración ligados a médula ósea. Pero también podrían ser secundarios a alteraciones de la respuesta farmacológica y de los mediadores circulantes de la inflamación.

KRAGBALLE (275) en 1979, estudió la citotoxicidad mediada por monocitos Ac-dependientes en pacientes con DA severa, durante las exacerbaciones de su enfermedad. En todos los casos observó que la citotoxicidad estaba deprimida y esa función alterada podría contribuir a la producción de infecciones cutáneas severas que se observan en estos pacientes. Quedaba por demostrar si estos pacientes tienen un defecto intrínseco de los monocitos o si por el contrario hay un factor inhibidor que opera sólo durante los estadios activos de la enfermedad.

El mismo autor, posteriormente, (276) comprobó que la reducción de la citotoxicidad que se observa durante la exacerbación clínica no se normaliza durante los periodos de remisión. La causa de dicha reducción de la citotoxicidad monocitaria no está en la influencia anormal de los linfocitos. Durante la reacción de citotoxicidad hubo una rápida elevación del AMPc monocitario, que fue transitoria. En la DA esa elevación está disminuida en comparación de los sujetos normales. De todas formas no se encontró relación entre la citotoxicidad monocitaria y la respuesta del AMPc en estos pacientes.

Estos resultados han sido comprobados por KUSAIMI y TRENTIN (280), que estudiaron la actividad citotóxica natural de sangre periférica en pacientes con DA en comparación con la línea de células diana K (553) en la leucemia humana, usando para el ensayo, la liberación del cromato de sodio  $Cr_{51}$ . Este grupo de investigación encontró también la actividad citotóxica natural muy reducida.

Recientemente JENSEN y col. (220) estudiaron la actividad natural de las células killer de los linfocitos de sangre periférica en los pacientes con DA. Encontraron la actividad disminuida y ese descenso estaba en relación con la severidad del cuadro pero no con el nivel de IgE. En todos los indivi-



duos, atópicos o no, la actividad natural de las células killer pueden disminuir al añadirles  $PGE_1$  y aumentar con el  $\gamma$  interferón. También se reduce dicha actividad al agregarle monocitos autólogos, enmascarando el aumento que habitualmente produce la adición del  $\gamma$  interferón. Estos hallazgos podrían ser atribuidos a la enfermedad cutánea, bien por interacción in vivo de las células killer naturales y los monocitos o bien por el bajo número de células killer naturales en sangre periférica.

En 1975 TAKENAKA y col. (486) estudiaron los procesos que cursan con una eosinofilia marcada superior al 20% en sangre periférica, tratando de relacionar: eosinofilia, niveles séricos de IgE y presencia de células cebadas en los tejidos. Obtuvieron los siguientes resultados:

1. La eosinofilia no es un acompañante obligatorio del aumento del IgE.
2. Se considera una expresión de atopia la existencia de un incremento de la tasa de IgE sérica total así como el aumento y relación entre la hiperplasia de los mastocitos y eosinófilos tisulares.
3. El granuloma eosinófilo de los tejidos blandos, también se considera como una enfermedad atópica.

Se sabía que los eosinófilos de individuos normales reaccionan mediante la técnica de formación de rosetas, con diversos tipos de Ac, entre los que destacan por orden de frecuencia e importancia, los Ac del conejo, del cerdo y de los humanos. Se investigó la presencia o no de receptores Fc en los eosinófilos de pacientes con DA que fuesen capaces de unirse a éstos (386) y comprobaron que aunque también se formaba rosetas con estos Ac, destacaba significativamente la mayor capacidad de formar rosetas con los Ac del cerdo, por lo que se propuso que ello constituyera un patrón de alteración eosinofílica, propio de la DA. Las determinaciones realizadas en otras formas de eczemas no atópicos, dieron resultados similares a los sujetos normales.

Estudios de inmunofluorescencia realizados en pacientes afectados de DA (31) no han podido demostrar la presencia de inmunoglobulinas y  $C_3$  en la membrana de los eosinófilos.

Aunque autores de la solvencia de PIERRE GRACIANSKI llegaron a observar eosinofilia en un 70% aproximadamente de los pacientes con DA, otros grupos de investigación que han revisado este dato (10) encontraron tan sólo de un 5-10% hasta un máximo de un 21% de los casos.

En los pacientes con DA, se han descrito alteraciones de la función inmunitaria incluyendo una exagerada susceptibilidad a los agentes infecciosos. ROGGE y HANIFIN en 1976 (425) comprobaron en 7 pacientes con DA eritodérmica la existencia de una quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares notablemente deprimida, lo que ha sido confirmado por otros autores (492). Por el contrario, durante los periodos de remisión clínica, la



quimiotaxis experimentaba una mejoría significativa en la migración celular. En los pacientes más severos, se presentaban defectos asociados en los leucocitos. La inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares normales por la acción del plasma atópico, sugiere que podría existir un factor inhibidor que fuese el responsable de la disfunción simultánea de las 3 células principales defensoras del huésped durante un brote grave de DA.

PASLIN y col. (371) estudiaron el quimiotactismo de los neutrófilos en pacientes con DA y pudieron observar la existencia de alteraciones que probablemente fuesen debidas a alteraciones intrínsecas de dichas células pues el suero de los pacientes contenía cantidades normales de factores quimiotácticos y no presentaba inhibidores de la quimiotaxis de los neutrófilos.

Sabemos pues, que la DA se asocia con cierta frecuencia con infecciones y recurrentes así como con alteraciones de la quimiotaxis neutrófila de algunos pacientes. Se han estudiado 13 pacientes con DA sin historia anterior de infecciones severas o recidivantes, para determinar la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares con la cámara de Boiden y la técnica de Agarosa y podemos saber si la DA disminuye per se, esa propiedad leucocitaria (93). No se encontraron diferencias sustanciales entre los pacientes y el grupo control en la actividad quimiotáctica neutrófila, lo cual sugiere que la DA no está asociada originalmente con alteraciones de la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, en ausencia de eritrodermia generalizada o del aumento de la susceptibilidad a la infección.

En los pacientes con niveles altos de IgE se les practicaron test cutáneos para el estudio de la hipersensibilidad retardada (193). Se les inyectó intradérmicamente Ag estafilocócico y se observó que las respuestas eran más transitorias y eritematosas en sujetos normales. El estudio histológico de las áreas de estos test, demostró la presencia de numerosos basófilos degranulados en las células mononucleares perivasculares. Los autores consideran que la respuesta eritematosa de los pacientes con DA frente a los Ag, está relacionada con la infiltración basófila.

Recientemente PLAUT y LICHTENSTEIN (380) han demostrado que los pacientes con DA responden al D<sub>2</sub>O. Dado que esas células responden muy poco a una gran variedad de estímulos, el hecho de que sí lo hagan al D<sub>2</sub>O parece significar que existe un estado particular de activación que puede ser considerado como un signo del estado atópico-asmático.

En los pacientes con DA, los leucocitos polimorfonucleares y linfocitos presentan:

1. Disminución de la glucogénesis.
2. Inhibición de la liberación de los enzimas por los lisosomas.
3. Depresión del número que normalmente se produce en los niveles



intracelulares del AMPc tras la incubación con un agonista beta-adrenérgico, aunque la respuesta a la  $PGE_1$  era normal.

4. Aumento de la respuesta a la adenil ciclasa linfocítica a las drogas beta-adrenérgicas por el cortisol.

La respuesta normal de inhibición de las mitosis de las células basales, frente a la acción de los agonista-adrenérgicos, no se produce en la piel de los pacientes con DA, tanto en la afectada como en la aparentemente indemne (204).

También está demostrada la inhibición que produce el suero de pacientes con enfermedad severa en la quimiotáxis de los monocitos (173) y de los polimorfonucleares (457) así como de las respuestas linfocitarias (471).

## **INMUNIDAD HUMORAL**

### **INMUNOGLOBULINA E:**

En 1921 PRAUZNITZ y KÜSTNER descubren los Ac reagínicos al realizar por vez primera la transferencia pasiva de la sensibilidad o prueba de P-K. Durante mucho tiempo esta prueba ha sido el único método cuantitativo para estudiar los Ac reagínicos. Las experiencias de estos autores hicieron sospechar la existencia de un factor contenido en el suero (factor humoral) que mediatizaba las reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I en la clasificación de GELL y COOMBS (139) a diferencia de las reacciones de hipersensibilidad retardada que están mediatizadas por células. Se demostró que dicha hipersensibilidad podía ser transferida de un sujeto a otro normal, sin que se produzcan reacciones a distancia sino con capacidad de reacción circunscrita exclusivamente a las áreas de piel a las que se ha transferido el suero.

El estudio de este factor humoral que estaba contenido en el suero que se transfiere, permitió saber que era semejante a los Ac ya conocidos pero con características distintas (133):

1. Incapacidad para fijar el complemento.
2. No atraviesa la placenta.
3. No se elimina en los calostros.
4. Es termolábil: se destruye por calentamiento durante una hora a  $56^\circ$

C.

Sin embargo todas estas características hicieron que algunos investigadores tuvieran reservas para aceptar que ese factor humoral fuese un Ac y hasta tener evidencias mayores se decidió denominarlo «reagina atópica».

La práctica del P-K permitió comprobar que las llamadas reaginas per-



manecían fijadas a la piel humana isóloga normal durante varias semanas, a diferencia de los Ac conocidos que no actúan así. Pueden sensibilizar a la piel de cobayas heterólogos aunque durante lapsos de tiempo relativamente cortos. Se comprobó que las reaginas tienen una vida media de 15 días en comparación con los Ac IgG que la tienen de 12 h.

La búsqueda del carácter de la reagina culminó en 1967 cuando dos grupos de investigación publicaron sus resultados de manera independiente y simultánea:

I. ISHIZAKA y col. (211) que observaron en el suero de pacientes hipersensibles, cómo la actividad de los Ac sensibilizantes de la piel no desaparecían al añadir antisuero IgA, IgG, IgM o IgD, por lo que afirmaron en consecuencia que esa actividad podría ser una propiedad de otro tipo de inmunoglobulina que denominaron IgE (212) (213) y que sería la quinta descubierta hasta ahora.

II. JOHANSSON y col. de la Universidad de Upsala, al estudiar un caso de mieloma múltiple encontraron una proteína que no pudieron catalogar entre las inmunoglobulinas conocidas hasta entonces (223) (224) (225). Inicialmente la denominaron IgND (siglas del nombre del paciente) y comprobaron que era capaz de bloquear la reacción P-K (227). Al principio estos Ac sensibilizadores de la piel recibieron el nombre de reaginas y posteriormente en 1968 la OMS aceptó que ambas inmunoglobulinas eran la misma y se adoptó universalmente el de IgE (24). BENNICH y col. (25) demostraron claramente que la llamada IgND no era más que la misma IgE.

En relación con los niveles séricos es difícil saber con precisión cuáles son los límites superiores dentro de la normalidad de la IgE sérica total. En el suero normal las cantidades de IgE son pequeñas: de 100 a 700 microgr./ml con promedio de 250. En los sujetos sanos sin historia de alergia JOHANSSON (224) y BERG (28) establecieron un valor medio de 248 µg/ml con un valor máximo de 1000 µg/ml. GLEICH (142) estimó el nivel medio de las personas no alérgicas en 160 µg/ml, considerando que le 94% de los sujetos normales tienen niveles inferiores a los 540 µg/ml. Son numerosos los investigadores que han estudiado el límite superior de la IgE sérica en individuos sanos no atópicos, así BARAZAL (19) mediante una técnica sensible determinó en el cordón umbilical valores de 2'1U/ml, a los 6 meses de 57'6U/ml y en madres postparturientas 205U/ml. OGAWA (348) estableció el nivel medio de 143 µg/ml. Sin embargo se han establecido niveles más bajos aún como 88 µg/ml e incluso 50 µg/ml (237), 35 µg/ml (243), 1% en adultos (20). A los 6 meses de aparecer una enfermedad anafiláctica, la IgE se eleva hasta llegar al nivel que se ha establecido en los adultos. Es posible que se necesiten nuevos estudios con selecciones más rigurosas para definir los niveles normales habituales en la IgE de sujetos normales. En los atópicos los valores séricos de IgE están por lo ge-



neral, anormalmente elevados. Pero también pueden estarlo en otros procesos no atópicos (187), tales como:

1. Enfermedades parasitarias (ascariasis, triquiasis, capilariasis intestinales, y larva migrans visceral) (223) (190) (244) (428) (201) (226) (26), que aparte de la atopia son las causantes más frecuentes de la elevación de la tasa de IgE (228), en particular las que están en la fase de su ciclo de desarrollo dentro de un organismo (392).

2. En diversas dermatosis, los valores son normales aunque en un caso de dermatitis acral crónica, sin ninguna característica de enfermedad atópica, se encontraron niveles de IgE extremadamente altos. En la DCA encontramos niveles normales de IgE lo cual está de acuerdo con estudios previos (154) y la presencia de una IgE elevada en un DCA, debe hacernos buscar estigmas de atopia y/o parasitosis. Los niveles de IgE varían de una dermatitis a otra (411). Así BREHM y col. (48) realizaron determinaciones cuantitativas de IgE en el suero de diversos pacientes con diversas enfermedades cutáneas, excluyendo los casos con asma y rinitis alérgica así como los de parasitosis intestinal. Encontraron niveles elevados en varios casos de eritrodermia, micosis y fungoide, penfigo ampolloso, lupus eritematoso, esclerodermia y exantemas fijos medicamentosos por penicilina y otras drogas.

Hay numerosos estudios que demuestran que en la mayoría de los casos de DA hay una elevación de IgE e incluso se ha insistido en cierto grado de elevación del nivel de IgE y la extensión y severidad de la enfermedad en la mayoría de los casos (469). Sin embargo, en la actualidad, la hipótesis de que el primus movens de la DA es un mecanismo de «células matocitarias-IgE-Ac» no tiene base sólida por las siguientes razones, entre otras muchas:

- a) Se han observado casos con elevación de los niveles de IgE sérica total, en los que no existe evidencia de historia personal o familiar de DA o ERA.

- b) Durante los periodos de remisión, los niveles séricos de IgE permanecen altos y se van normalizando gradualmente siempre que los espacios de tiempo libres de enfermedad sean prolongados (229).

- c) Existen casos de DA con IgE baja e incluso nula incluyendo los casos de agammaglobulinemia (378) y de DA pura (sin ERA asociada (350).

En conclusión actualmente las elevaciones de IgE sérica total se consideran una característica más de la DA no específica y no sabemos qué relación potogénica puede tener aunque se cree que podría ser una manifestación más de un trastorno básico de los mecanismos de control que regulan la producción de inmunoglobulinas.

JONES y col. (2379) establecieron en pacientes con sólo ERA pura, una media de IgE sérica de 170U/ml y observaron en los atópicos cutáneos que



además padecían ERA que los niveles de IgE eran más altos lo que coincide con otros estudios (27) (232) (142). El segundo nivel más alto se encontró en la DA pura y en último lugar, los niveles de pacientes con ERA pura eran los más bajos aunque desde luego superiores al grupo control. La elevación de IgE en el grupo de DA asociada a ERA no guardaba relación con la extensión de la dermatitis ni con ERA activa. Tampoco encontraron relación entre el nivel de IgE sérica y un posible aumento de positividad a los test cutáneos y aunque el nivel fue más alto en la DA pura que en la ERA pura, en estos últimos son más frecuentes las positividad a alérgenos extrínsecos comunes.

En relación con la DA, sabemos que una de las características bien conocidas de los pacientes atópicos es la tendencia a formar Ac reagénicos y que en muchos casos de asma bronquial y rinitis vasomotoras, las reagentas están implicadas en la patogenia de la enfermedad pero en la DA se discute aún su posible papel.

En 1969 JUHLIN y col. (244) describen por vez primera la existencia de incrementos significativos de la IgE sérica total en pacientes afectados de DA. Estos resultados han sido confirmados por infinidad de investigadores (351) (229) (278) lo que hizo que se incluyera este dato entre los criterios diagnósticos de la DA.

También en este caso los valores establecidos como patológicos son muy distintos: OGAWA (348) 493U/ml, GUREVITCH (163) 1178U/ml, CLENDENNING (75) un rango de 100 a 960U/ml, JUHLIN (244) 2733 µg/ml y STONE (469) 3067 µg/ml. Estas diferencias en el nivel de IgE de unos pacientes a otros y de unos estudios a otros, podrían explicarse por las manifestaciones clínicas y los procesos atópicos asociados que van a variar de unos pacientes a otros.

Hay dos aspectos importantes a tener en cuenta en la DA:

### **1. Posible relación entre los niveles séricos de IgE, la extensión y la severidad del cuadro:**

JUHLIN y col. (244) fueron incapaces de establecer relación entre los niveles de IgE sérica total y la severidad clínica del cuadro o bien el número e importancia de los test cutáneos intradérmicos positivos.

Por el contrario OGAWA (348) si encontró una clara relación entre el nivel de IgE y la severidad del cuadro. Siempre que por severidad se entienda extensión de piel afectada, estarían de acuerdo GUREVITCH (163), CLENDENNING (75) y STONE (469). Este último ha insistido en ello, tras un estudio de análisis estadístico realizado por métodos no paramétricos; sin embargo el mismo grupo investigador no pudo establecer correlación con la severidad o gravedad del proceso (470) en base al llamado «índice atópi-



co» (relación entre el número de test aplicados frente a la intensidad del fenómeno de blanqueamiento retardado en correlación también con el nivel de IgE). Sin embargo en un individuo, la tasa de IgE no varía paralelamente con una disminución o un aumento de la afección cutánea.

JONES y col. (237), encontraron una tendencia a la asociación entre el nivel de IgE y la severidad del cuadro, al comparar la cifra media de IgE y la extensión de la DA, pero al considerar cada caso aislado no pudo demostrar esa relación.

JOHANSSON y col. (229) llamaron la atención sobre el hecho de la normalización de los niveles de IgE en los pacientes atópicos si llegan a permanecer un año o más libres del proceso. Este largo plazo no se puede explicar mediante una relación directa entre la dermatosis y la tasa de IgE, pues la vida media de esta inmunoglobulina es de dos días en sangre circulante (484) y de 15 días en la piel (391). En el recién nacido las tasas elevadas de IgE podrían señalar un estado preclínico de atopia (263). Es posible que los pacientes que tienen una DA aislada y una tasa elevada de IgE se encuentren en un estadio preclínico de atopia respiratoria que no llegará siempre a manifestarse, porque la presencia de IgE específica es una condición necesaria pero no suficiente para hacer aparición los síntomas clínicos de atopia respiratoria (393).

## **2. Presencia de enfermedad respiratoria asociada (ERA):**

JUHLIN (244), CLENDENNING (75) y STONE (469) no pudieron establecer una correlación estadística significativa entre el nivel de IgE de la DA y la presencia de ERA asociada. JOHANSSON (226) revisó sus casos de DA pura y encontró que muchos de los pacientes padecían síntomas respiratorios atópicos subclínicos, lo que justifica que las conclusiones iniciales tuviesen errores. OGAWA (348) aceptaba que los niveles de IgE son menores en la DA pura que cuando tiene ERA asociada a pesar de insistir en la correlación entre severidad de la dermatitis y aumento de la IgE. JOHNSON (233) presentó un estudio en el que establecía relación entre la IgE sérica total de la DA, la severidad del cuadro y la asociación con ERA. JONES y col. (237) encontraron como valores medios de la DA pura 320U/ml y en la DA con ERA asociada 772U/ml, con los valores más altos coincidiendo con los casos de DA asociada con ERA en la mayoría de los pacientes. Estos resultados confirman los de JOHNSON (233), en el sentido de que la mayoría de los pacientes adultos con DA pura tienen concentraciones de IgE sérica moderadamente altas. Sin embargo la experiencia de CLENDENNING (75) es que, más del 50% de los pacientes con DA tienen niveles por debajo de 700 a pesar de que algunos tengan asociada ERA. Una conclusión que podemos extraer del trabajo de JONES y col. (237) sería que la IgE



sérica está más elevada si la DA es extensa y si coexiste con ERA. Una posible explicación que sugieren es que son estos pacientes altamente atópicos y por tanto con una capacidad elevada de producir IgE. Este grupo investigador no encontró correlación entre el número de test cutáneos positivos y el nivel de IgE, pero sí existía esa correlación entre los test positivos y la ERA.

En 1923 COCCA y COOKE (77) definen el término atopia resaltando la estrecha relación con los test positivos y asociación con ERA aunque la DA pura también tiene positivities en los test, es menos frecuente.

En el estudio de JONES y col. (237) ocurre igual, encontrando incluso una frecuencia de respuesta del grupo con DA no superior significativamente que la del grupo de controles no atópicos. Hay estudios previos (23) que muestran como los pacientes con DA pura no presentan reacciones positivas a los test cutáneos inmediatos para alergenos extrínsecos (395). El nivel medio de IgE sérica en 5 pacientes con DA y test cutáneos alérgicos no positivos, fue de 1616U/ml (75) mientras que JONES (237), en 14 pacientes con DA exclusivamente no observa relación entre la frecuencia de positivities a los test cutáneos y el nivel de IgE. ISHIZAKA (214) encontró una reacción cutánea inmediata a un alergeno que refleja un Ac, presumiblemente la IgE, que es fijado a células mastocitarias tisulares. Los pacientes con ERA y algún individuo no atópico, producen y fijan IgE específica en su piel.

Muchos pacientes con sólo DA tienen mucha más IgE circulante y sin embargo no reaccionan con mayor frecuencia que en los sujetos no atópicos. Al comparar individuos con DA y no atópicos, se ve que los primeros tienen un nivel de IgE medio superior que los segundos. La frecuencia de reacción de test cutáneos fue similar. Esto sugiere que los individuos con DA pura pueden fallar:

1. En la síntesis de IgE específica para alergenos extrínsecos comunes.
2. En fijar el Ac resultante a los mastocitos de la piel.
3. En la liberación de mediadores de reacciones de tipo I que siguen a los Ag específicos.

El papel de la IgE en la DA probablemente se ha sobrevalorado (363) ya que a pesar de que sus niveles son altos en este proceso, se han detectado alteraciones en otras inmunoglobulinas especialmente la IgE aunque habitualmente sean normales. De todas formas, en la actualidad se considera que el hallazgo de valores anormales de las inmunoglobulinas constituye un fenómeno social, más que la causa de la dermatitis ya que en estos individuos la barrera cutánea está alterada casi permanentemente, por la acción del rascado constante lo que hace la piel más permeable a los Ag que en otros individuos. Esto unido a la mayor facilidad que estos individuos tienen para formar Ac tras ser infiltrado intracutáneamente con



cantidades pequeñas de Ag, es lo que podría facilitar la formación de Ac frente a gran cantidad de Ag. Aunque es poco factible que las reacciones de estos Ag por los Ac constituya la causa del proceso, sí es muy probable que la empeore.

Las reaginas se definieron como «Ac que se forman de manera espontánea usualmente asociados a enfermedad atópica y productores de la sensibilización anafiláctica transitoria del tipo P-K». Entre sus características fisico-químicas destacamos:

1. La pérdida de su capacidad de sensibilización al ser calentadas previamente a 56° C durante un plazo de tiempo que oscila de 30 min. a 4 h.
2. No produce fijación ni precipitación del complemento.
3. No atraviesan la barrera placentaria.

La IgE sensibiliza la piel humana mediante la liberación antigénica de histamina. Las células que sufren esa sensibilización y que liberan la mayor parte de la histamina, son los mastocitos y los basófilos. Estos últimos también liberan una sustancia que atrae selectivamente a los eosinófilos. Los mastocitos transportan selectivamente la IgE y también los basófilos, pero no los neutrófilos, eosinófilos y linfocitos pequeños. Sin embargo algunos estudios señalan que la IgE es ingerida por los eosinófilos y así sería transportada a los lugares donde se producen las reacciones alérgicas. Si esta hipótesis llegara a confirmarse, podría ocurrir que los eosinófilos impidan una cadena de reacciones así como los cambios anafilácticos de los mastocitos y basófilos.

La IgE se forma fundamentalmente a tres niveles:

1. En los tejidos linfoides de las amígdalas y de las adenoides.
2. En las células plasmáticas de las mucosas bronquial y gastrointestinal.
3. Una pequeña parte, en los ganglios linfáticos subcutáneos.

Por ello podemos encontrar IgE en las secreciones nasales y esputos de individuos con asma y rinitis vasomotoras, como consecuencia de la síntesis local. En estos fluidos las proporciones de IgE/IgG son más elevadas que en la sangre.

Los niveles en el adulto están genéticamente condicionados, a pesar de lo cual existen peculiaridades individuales, tales como:

1. En el asma extrínseco (reagínico) los niveles de IgE son anormalmente altos a diferencia del asma intrínseco (no alérgicos), que tiene niveles normales.
2. En la rinitis vasomotoras (fiebre del heno) hay niveles elevados de IgE solamente durante determinadas estaciones.
3. En la DA, se observan niveles más altos y con mayor incidencia, pero al año de estar libres de síntomas, los valores se vuelven normales.

Sin embargo el aumento de niveles de IgE no es un índice cierto de en-



fermedad atópica, ya que se han observado en algunos casos de cirrosis de Laennec y mieloma múltiple, procesos ambos en los que no hay historia atópica en los afectados.

Sabemos que los síntomas de asma y/o rinitis alérgica se producen cuando reaccionan las reaginas con sus Ag pero sería posible la existencia de algunas reaginas alérgico-específicas circulantes que no son detectables como valor elevado de IgE. Por otro lado no todos los alérgenos pueden estimular la producción de IgE en la misma extensión.

También sabemos poco de la significación posible que puede tener la IgE circulante como reflejo de su concentración en diversos órganos.

Antes del descubrimiento de la IgE, se sabía que algunas fracciones del suero poseían actividad reagínica. Dicha actividad se atribuía a diversas inmunoglobulinas, sin embargo actualmente esa heterogeneidad se atribuye a las dificultades de separación de las fracciones del suero. A pesar de ello se sospecha la existencia de otra inmunoglobulina en el suero humano que tendría propiedades de sensibilización cutánea semejantes y similar labilidad al calor. Así:

1. GOODFRIEND y PERELMUTTER, demostraron la existencia de dos reaginas.

2. PARISH encontró Ac con propiedades reagínicas que precipitaban con antisueros que no se extraían de reaginas IgE.

3. REID mediante una técnica de elución con columna de intercambio iónico, halló una fracción de la actividad reagínica diferente a la IgE.

4. HUBSCHER al estudiar los mastocitos de mono, observó que si eran tratados con reaginas humanas, se ponía de manifiesto una globulina termolabil distinta de la IgE.

Queda por saber si esa globulina se relaciona con la que sensibiliza pasivamente a los basófilos del conejo para la degranulación anafiláctica y que no es una reagina IgE.

Inicialmente no se encontró correlación entre los niveles de IgE y la severidad de los síntomas clínicos de la DA, la existencia de asma o de fiebre del heno (244). Sin embargo sí encontrábamos niveles altos en la mayoría de los casos de DA. En estos pacientes el número de test intradérmicos positivos era elevado y en los enfermos que tenían los niveles más bajos de IgE tenían test negativos o escaso número de positividades. Realizando el estudio en otras dermatosis incluida la urticaria aguda y crónica, los valores de IgE eran normales por lo general.

Entre los primeros estudios realizados está el de OGAWA y col. (348) en el que afirmaban encontrar una correlación entre la severidad de la DA y la tasa de IgE, a pesar de que se tratase de una DA pura.

En la actualidad sabemos que las manifestaciones clínicas de la DA son el resultado de las interacciones de factores congénitos, ambientales,



alérgicos y no alérgicos, cuya importancia individual es desconocida, pero sospechamos que el factor genético desempeña un papel primordial, determinando una predisposición a formar Ac reagínicos (IgE) que a su vez van a sensibilizar a dichas células las cuales produce la liberación de histamina. Entre esas células que sufren una sensibilización pasiva están los mastocitos y los basófilos (359) (453) que producen la mayor parte de la histamina y estos últimos liberan además sustancias que atraen selectivamente a los eosinófilos (362).

WOOD determinó la IgE sérica en casos de DA sin asma, en asmáticos sin DA y en asociaciones de Da y asma bronquial, observando que (543):

a) Los niveles más altos de IgE se producen en los procesos con DA y asma concomitante.

b) En los atópicos sin asma los niveles son menores.

c) No existe relación obligada entre la presencia de eczema y un nivel alto de IgE.

d) Los niños asmáticos con elevación de IgE tienen más de 5 años.

e) Las tasas de IgE son tanto más altas cuanto más test positivos se observan a diferentes alérgenos.

GUREVITCH y col. (163) estudiaron los niveles de IgE sérica total en 147 pacientes con DA observando una íntima relación entre la elevación de los niveles de IgE sérica y el grado de severidad del proceso.

JONES y col. (237) no creen, por el contrario, que la IgE proporcione ayuda directa sino que ejerce una función moduladora que permite la vida normal al ser humano. Ante la posibilidad de que la IgE actuase como un marcador específico de la DA puede afirmarse que no lo es y sus niveles están influenciados por la coexistencia de ERA. Respecto a la IgE específica de Ag, podemos afirmar que existen menos resultados positivos al RAST y menos reacciones a los test cutáneos en la DA pura que en la DA con ERA.

JOHANSSON y col. (230) recomendaban el PRIST como el método más fiable en las determinaciones de IgE en los casos en los que las concentraciones fuesen más bajas (inferiores a 50UI/ml). Además consideran que es el método más sencillo.

KJELLMAN estudió 4 modificaciones de la técnica de radioinmunología (263) para seleccionar el método más exacto en los análisis de IgE sérica, especialmente cuando los niveles de esa inmunoglobulina eran bajos sobre todo en la primera infancia. El PRIST se decantó como el más simple en las determinaciones rutinarias y el menos influenciado por los factores séricos inespecíficos. Utilizando esta técnica y con un correcto sistema de selección de pacientes, encontró valores de IgE sérica en atópicos inferiores a los obtenidos en otros estudios, lo que atribuyó a la técnica más fiable y al método de selección más correcto (264). Por ello se aconsejó esta técnica en las determinaciones de la IgE y dado que proporciona una media





valorable para hacer predicciones de futuras manifestaciones atópicas, puede ser usada en screening especialmente en niños cuyos padres sean atópicos (265). Se ha observado una asociación frecuente entre historia familiar de enfermedad atópica y otitis media, en especial en los casos en los que la otitis media recurrente fue causa de adenoidectomía (267). Se ha demostrado que el 42'1% de los niños que tengan una historia familiar de atopía en el padre y la madre, desarrollan dicha enfermedad (266). El 75% de ese grupo, tenía elevado el nivel de IgE por lo que sería aconsejable la determinación de IgE sérica en los recién nacidos que reúnan esas condiciones. La IgE parece pues tener un origen fetal. No se han observado correlaciones entre los niveles séricos de IgE en las madres y en sus recién nacidos, pero si se observó que los RAST eran positivos con mayor frecuencia en los sueros maternos que en comparación con los recién nacidos.

En un estudio preliminar de MACKIE y col. (295) se determinaron en varios pacientes con DA los niveles de IgE sérica total y los de IgE específica mediante RAST. En algunos casos pudieron establecer una clara relación entre la historia del paciente y los resultados positivos con las técnicas del RAST. Procede destacar que se obtuvieron positividades a alérgenos específicos en ausencia de historia clínica sugestiva, pero en ningún caso en que se tuvo historia clínica de sospecha el resultado fue negativo.

Recientemente se ha sugerido el método de placa ELISA como de elección para la determinación de células IgE secretantes (203). Posee alta especificidad siendo capaz de detectar sutiles cambios en la secreción de IgE en las diferentes fases del ciclo celular.

Se han practicado determinaciones de las concentraciones de IgE sérica, en numerosos pacientes adultos con DA de actividad y severidad variables, comparándolas con las de individuos normales (546). Encontraron:

- Una elevada proporción de niveles altos de IgE.
- Alta correlación entre severidad y niveles de IgE sérica.
- Los valores más extremos se presentaban en los casos crónicos severos, con exacerbaciones recurrentes.
- En las formas moderadas el hecho de que coexistan DA y asma bronquial permite obtener una elevación mayor de IgE.
- Entre las formas moderadas o abortivas se encuentran niveles de IgE más altos en los casos que tienen rinitis alérgica asociada.

La tasa de IgE sérica en los atópicos suele ser muy elevada (348) (469) (163) y aunque para algunos guarda relación con la gravedad del proceso y con la presencia de ERA asociada, su significación real no está suficientemente aclarada. Durante los periodos de silencio clínico de la DA se ha observado que las tasas de IgE pueden normalizarse tras un plazo de un año por lo menos. Sin embargo ese periodo tan largo de tiempo no se pue-



de explicar mediante una relación directa entre la dermatosis y la tasa de IgE. La vida media biológica de estas inmunoglobulinas es de 2 días en sangre circulante (484) y de 15 días en la piel (391). Los niveles de IgE son normales en la DCA (154). La presencia de aumentos de IgE en la DCA debe hacernos buscar estigmas de atopia y/o parasitosis intestinal, sin embargo un nivel anormal de IgE no permite excluir la existencia de una DA (341). La IgE por lo tanto, es importante en algunas parasitosis y en los síntomas de alergia atópica (426). Habitualmente está en concentraciones muy bajas en el suero y sólo una pequeña parte de células plasmáticas del organismo sintetizan esta inmunoglobulina. Tan es así, que hasta el momento actual sólo se han descrito sobre media docena de mielomas IgE, frente a decenas de miles de IgG. Habitualmente la IgE permanece fijada firmemente y durante largos periodos después de haber sido inyectada en la piel humana, donde probablemente se una a las células cebadas. Cuando la IgE entra en contacto con un Ag se produce la degranulación del mastocito con liberación de sustancias vasoactivas (aminas). Este proceso es el responsable de los síntomas de fiebre del heno y asma extrínseco. Aunque el papel fisiológico de la IgE es incierto aún se ha visto que sus niveles aumentan considerablemente en determinadas parasitosis, especialmente helmintiasis y se cree que la IgE liberada a consecuencia del contacto del Ag del parásito con la IgE unida a los mastocitos de las paredes intestinales, facilitaría la expulsión de los intrusos. BUSSE llamó la atención sobre un hecho importante (94). La IgE está elevada en algunas enfermedades parasitarias y podría tener una acción beneficiosa en estos procesos ya que se ha observado en países donde existe una alta incidencia de parasitosis en su población, que tienen una incidencia menor de enfermedad atópica.

El aumento del nivel de IgE sérica total es frecuente en la DA asociada a manifestaciones respiratorias como asma y rinitis alérgica, sin embargo no representa más que un elemento biológico aislado de la DA sin ser un signo constante (99). Así, con frecuencia, está ausente en el niño pequeño cuyo sistema inmunitario está aún inmaduro. Por lo general suele ser función de la extensión y antigüedad de las lesiones y en los casos de niños con niveles iniciales altos, estos no bajarán mientras que las lesiones clínicas persistan. Actualmente se han propuesto 3 modelos útiles para poder analizar los mecanismos que regulan la síntesis in vitro de IgE humana (96):

1. La secreción espontánea de IgE por los linfocitos B de los individuos alérgicos.
2. El fenómeno gatillo de las células B IgE precursoras por células T halorreactivas.
3. Secreción de IgE por una línea de células del mieloma U266.

El bajo grado de positividades que se obtienen en las determinaciones de la IgE específica se ha achacado a la heterogeneidad de los Ag que se



buscan y el RAST a Ag complejos es útil para diagnosticar sólo casos extremos, aunque en un estudio (110) realizado en pacientes con DA, alérgicos clínicamente al huevo y a la leche, tan sólo se encontraron niveles anormalmente elevados de IgE específica en 3 de los 22 alérgicos al huevo. En ese mismo estudio, en cuatro de 14 pacientes se apreciaron niveles de IgA bajos junto a la elevación de la tasa de IgE específica. Se recomienda usar Ag purificados que harían el método más específico. ABRAMSN y col. (1) determinaron los niveles de IgE específica anti-Staphylococcus aureus y epidermitis en 11 pacientes con DA que carecían de historia de forúnculos de repetición e infección estafilocócica grave. Obtuvieron títulos elevados frente al S. aureus pero no al frente S. epidermitis. Sugirieron que existiría una interacción de los Ag estafilocócicos y las células cebadas que podrían inducir la liberación de éstas, provocando prurito y agravando por lo tanto la DA.

Aunque inicialmente se consideraba que las cifras de IgE en la DA eran similares a las de la población normal, posteriormente se observó que los niveles de dicha inmunoglobulina estaban elevados por encima de cifras normales. Esas elevaciones eran mayores:

1. Cuanto más extenso y severo era el cuadro.
2. Cuando existía ERA asociada.

Por el contrario, incluso en casos de DA pura los niveles de IgE está más altos que en la población normal y recientemente se ha observado (98) que:

- a) Los niveles de IgE son más altos cuanto mayor es el número de alergopatías asociadas que tiene, especialmente el asma.
- b) El nivel de IgE aumenta paralelamente al número de sensibilizaciones.
- c) No hay relación con el número de familiares alergópatas que tenga el paciente.
- d) El tratamiento alérgico específico en la DA tiene peores resultados en los enfermos con niveles más altos de IgE.

En consecuencia dicho dintel podría indicar la intensidad de la atopia y por tanto tener un valor pronóstico.

ISHIZAKA (216) mediante estudios con isótopos radioactivos ha evidenciado un posible cambio en las células T activas en la formación de factores potenciadores de IgE en lugar de los factores supresores de IgE. La capacidad de formación de los dos tipos de factores por las mismas células, parece estar determinada por las condiciones del medio. Este descubrimiento podría sugerir que los factores de fijación de la IgE están involucrados en las respuestas in vivo de los Ac.

CENCIL y col. (65) determinaron los niveles de IgE en un grupo de varones de la Marina de Guerra italiana, con edades comprendidas entre 18 y



26 años. Para los autores, las elevaciones de la IgE en sujetos aparentemente sanos podrían estar relacionadas con numerosas enfermedades alérgicas y no alérgicas, como es el caso de las parasitaciones, infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes, procesos hepáticos, dermatosis, inmunodeficiencias y fumadores crónicos, entre otros procesos.

KATZ (252), ha insistido en que los linfocitos  $Fc R_E^+$  (receptores Fc para IgE) ejercen un papel de regulación en el desarrollo de las respuestas IgE por células humanas in vitro, sugiriendo un mecanismo por el que el SFA puede inhibir selectivamente la síntesis de IgE en cultivos PWM-estimulados, de linfocitos humanos de sangre periférica.

En un extenso grupo de niños, se determinaron los niveles de IgE en extracciones practicadas a los cinco días de la vida extrauterina para evitar que la sangre materna pudiese actuar como contaminante (99). En ellos se recomendó la lactancia materna. En los meses posteriores se pudo observar:

a) Una pequeña incidencia de brotes de eczema, en los pacientes que teniendo elevada la IgE, siguieron el consejo de la lactancia materna.

b) Por el contrario, los que siguieron lactancia artificial, tuvieron una incidencia de eczema mayor que el grupo anterior y por supuesto que el grupo control.

La práctica rutinaria de la medición de IgE en los recién nacidos, tiene el interés de poder prever una atopia y su desarrollo.

Algunos autores han descrito la presencia de IgE en el jugo intestinal de los pacientes atópicos. Análogamente se ha demostrado la existencia de una producción local de IgE específica en lavados nasales y en heridas de pacientes atópicos, que tuviesen RAST séricos negativos o débilmente positivos. MARCUCCI y col. (302) estudiaron la IgE total y específicos en lavados intestinales practicados a un grupo de niños con DA en pacientes disneicos y en un grupo control. En los disneicos se observaron diferencias notables hasta los dos años de vida en la frecuencia de posibilidades que se obtenían en suero y en intestino. Así los alérgenos alimentarios, los Dermatophagoides y el polvo de la casa, fueron positivos con mayor frecuencia en el intestino que en el suero. De los dos años en adelante la incidencia es similar en ambos medios. Sin embargo en la DA no existe esa diferencia evidente. Por ello los autores consideran que la IgE intestinal, se encuentra en las secreciones producidas por células plasmáticas de la submucosa, mientras que los Ac séricos pueden formarse en los nódulos linfáticos.

Bajo el punto de vista de la predicción de la enfermedad atópica, puede considerarse que la historia familiar da menos información que la concentración de IgE en sangre del cordón umbilical (268). Si se asocian ambos datos, tenemos una base suficiente como para recomendar medidas preventivas de alergia en los recién nacidos de alto riesgo.



HEFTMAN y col. (186) hicieron determinaciones de IgE en pacientes alérgicos y en sujetos normales de diferentes edades y pudieron observar, que existía un incremento gradual en los niveles de IgE desde el nacimiento hasta los 10 años. A partir de entonces el descenso es gradual. En los varones sobre todo, es particularmente más alta de 21 a 40 años y por encima de los 60. En el grupo control el pico se dio en mujeres y hombres entre los 21 y 30 años.

ROMAGNANI y col. (427) han demostrado recientemente, la existencia de células que producen espontáneamente IgE in vitro, en sangre periférica de algunos atópicos. Los linfocitos de atópicos como de no atópicos, pueden diferenciarse in vitro en células IgE secretantes mediante una estimulación apropiada.

En 1984, RICCI y col. (409) sugirieron dos mecanismos que expliquen la hiperproducción de IgE en la enfermedad atópica:

1°. La pérdida de regulación de los linfocitos T.

2°. La alteración primaria en el nivel de cooperación T-B, lo cual determina una producción elevada de IgE durante largo tiempo.

TURNER y HOLT (500) propusieron el análisis de la producción de IgE espontánea en cultivos de leucocitos de sangre periférica como sistema que permita distinguir los individuos que expresan formas del fenotipo alérgico que estén de alguna forma relacionados con la producción excesiva de IgE. El sistema podría ser útil además, para el estudio de la regulación celular en la síntesis de IgE en el hombre. Encontraron que las células B eran productoras espontáneamente de IgE sobre la base de secreción pero sólo un 60% mostró después del recuento de la IgE ligada a las células, una clara síntesis. Además observaron 3 patrones en contraste:

1. Atópicos intratables, con un patrón de células T helper para la producción de IgE in vitro.

2. Pacientes con eczema y cuadro inverso.

3. Pacientes con polinosis y patrón inconstante.

Además se ha comprobado que los efectos cualitativos T-celulares in vitro, son mucho más estables durante largos periodos de tiempo en algunos pacientes con DA.

## **OTRAS INMUNOGLOBULINAS**

El papel de las inmunoglobulinas restantes en la DA, tampoco está suficientemente aclarado a pesar de las numerosas revisiones realizadas (80).

Entre las primeras descripciones de asociación de atopia con deficiencias inmunológicas están las de ROSTENBERG y SULZBERGER (430) que observaron en estos pacientes, menores reacciones inmunológicas que en



otros pacientes afectos de diferentes dermatosis. Existen numerosos síndromes inmunológicos que cursan con una alta incidencia de atopía (20-40% frente a un 10% de la población normal). En cerca del 85% de los pacientes se aprecian síntomas recurrentes en especial de carácter asmático. En numerosos artículos (254) se ha insistido en la asociación de atopía con estados de inmunodeficiencia como la enfermedad de Bruton, el síndrome de Wiskott—Aldrich y la deficiencia de IgA. Se observó claramente atopía en un caso de disgammaglobulinemia. Las asociaciones se ven más rápidamente en la infancia. En efecto, en urticarias de la infancia se han observado deficiencias inmunológicas que no se hallaron en el adulto y aunque los niños con deficiencia inmunológica pueden no llegar a la edad adulta, se tiene la impresión que muchos pierden el carácter atópico en su vida posterior.

Los resultados obtenidos al estudiar las concentraciones de las otras inmunoglobulinas en sujetos atópicos, al menos según la mayoría de los autores, tiene menor consistencia. Sin embargo existen hallazgos de interés:

I. VARELZIDIS (514) encontró un aumento significativo en el nivel de IgG.

II. BERG y JOHANSSON (28) observan que los niveles de IgG son más altos en los pacientes que tenían varios tipos de atopía.

III. KOHLER y FARR (272) detectan niveles de IgD ostensiblemente más altos en el suero de los atópicos.

IV. COLLINS-WILLIAMS y col. (81) compararon los niveles medios y no encontraron significancia al comparar los valores de niños asmáticos y los de controles, aunque sí notaron diferencias de las inmunoglobulinas en el grupo de 10 a 15 años con asma intratable.

V. KAUFMAN y HOBBS (254) encontraron francos déficit de IgA, asociados a atopía sobre todo entre los 6 y 12 años en el 7% de los pacientes estudiados. Por ello sugirieron que muchos de los enfermos con niveles de IgA alrededor del límite inferior considerado como normal, presentan una alteración en la calidad, lo que originaría defectos funcionales y no numéricos. Estos autores propusieron una hipótesis patogénica: «La atopía se desarrolla en individuos cuyo vocabulario inmunológico es retrógrado». Estos resultados agrupados sobre el límite inferior de la IgA aceptados como normales, también fueron observados por MONNA (331). Estudiado algunos resultados publicados, puede deducirse que la deficiencia de IgA es más frecuente en los atópicos que en la población general normal y quizás sean erróneos algunos niveles medios presentados en un principio como normales.

VI. Otros por el contrario, no han encontrado diferencias valorables en las concentraciones de IgG, IgA, e IgM en los pacientes atópicos (210) (272) (357), mientras que es posible que se presenten manifestaciones



atópicas en individuos con déficit de IgA así como en varias deficiencias inmunológicas (26) (135).

VII. OHMAN y JOHANSSON (350), han realizado un amplio estudio de las inmunoglobulinas en los pacientes atópicos, encontrando:

1. Valores altos de IgG e IgM, lo cual ya hemos dicho que había sido descrito (28) (514), junto a valores medios de IgD bajo.

2. Niveles de IgE sistemáticamente elevados por las siguientes particularidades:

- a) Los niveles más altos se observaron en los pacientes que tenían historia de asma o rinitis alérgica en comparación con los que padecían DA pura lo cual coincide con estudios previos (27).
  - b) Igualmente ocurría con los pacientes con DA extensa frente a los que tenían una DA moderada, coincidiendo con trabajos anteriores (347) pero en oposición a otros (244) que no encuentran ese paralelismo y que podría tratarse de pacientes en tratamiento para evitar cambios severos en la piel.
  - c) Fueron monitorizados durante un año sin que se apreciaran variaciones notables en los niveles séricos de IgE.
3. Sin embargo no pudieron averiguar:
- a) La causa responsable de los altos valores de IgG e IgM y su importancia o repercusión en el proceso atópico ya que podrían indicar solamente una alta incidencia de infecciones en estos pacientes.
  - b) Diferencias en los niveles de inmunoglobulinas que pudieran permitir identificar la DA pura de la DA con asma y/o rinitis vasomotoras.
  - c) Diferencias que permitan identificar la DA moderada de las DA extensas.
  - d) Paralelismo entre los que tenían un aumento notable de IgE o aumentos moderados con respecto a diferencias significativas en las concentraciones de las otras inmunoglobulinas.

En este estudio llamaron la atención sobre el hecho de:

1°. Encontrar un grupo verdaderamente significativo de niños y adultos. Es posible que los estudios previos realizados, no muestran deficiencias de inmunoglobulinas a causa de un reducido número de pacientes estudiados o también por un error en el establecimiento de los valores medios. El número de pacientes tiene gran importancia si tenemos en cuenta que la deficiencia más frecuente observada en atopia es la IgA y ésta se encuentra en el 1/500 de la población general. Debe pues cuidarse mucho la composición del grupo a estudiar en relación con la edad, diagnóstico, severidad así como las técnicas utilizadas en el laboratorio, por lo que es difícil comparar unos estudios con otros.



2º. Tener presente que los atópicos con síndromes menores no suelen consultar con el médico.

3º. Hay pacientes que no consultan con el dermatólogo por estar en tratamiento de otro proceso o porque el estigma atópico que padece con preferencia no es la dermatitis sino el asma, la rinitis, etc.

En el 70% de los atópicos hay pruebas de la existencia de alteraciones mediadas por los Ac reagínicos.

SHAKIB (452), ha demostrado la existencia de una proporción relativamente alta de pacientes que tienen niveles séricos elevados de IgE y de IgG<sub>4</sub>. Queda por establecer si esas desviaciones tienen o no un papel importante en la génesis de las lesiones cutáneas en la DA.

HOLTI y PEPYS (204) consideran que mientras mayor es el status atópico de un individuo, con mayor precocidad aparecerá la DA, siendo el estigma más fiable del estado atópico, el eczema infantil. La DA está considerada por la mayoría de los dermatólogos e inmunólogos como un marcador fiable del estado atópico. La DA eczematosa, a diferencia de otras manifestaciones clínicas de la atopia, es una reacción fundamentalmente celular y no presenta rasgos clínicos o histológicos propios de las reacciones de hipersensibilidad tipo I y III, que están mediadas por las proteínas séricas.

CORMANE (88) utilizó tinciones de inmunofluorescencia en lesiones con DA observando la existencia de un predominio de linfocitos cubiertos con IgE. Por el contrario en la DCA, considerada como la clásica reacción de hipersensibilidad tipo IV son más abundantes los linfocitos portadores de IgD. En la DCA que se presenta en los atópicos, la población celular portadora de inmunoglobulinas es heterogénea. En ambos procesos observó linfocitos portadores de complemento (C<sub>3</sub>). En la piel aparentemente normal de los atópicos, también se han detectado linfocitos portadores de inmunoglobulinas, lo cual se interpreta en el sentido de que dichos linfocitos habrían reaccionado ya con el Ag y actúan como células memoria. Por otro lado la distribución tisular de los linfocitos portadores de inmunoglobulinas y C<sub>3</sub>, apoyaría la hipótesis de que estas células hubiesen sido reclutadas del torrente sanguíneo y por tanto estarían involucradas de manera activa en las reacciones eczematosas. Si las inmunoglobulinas de superficie sirven como receptores de los Ag, podrían tener un papel primario en el desencadenamiento de un mecanismo o factor humoral que fuese el productor de los eczemas.

Se estudiaron niños de alto riesgo de padecer atopia ya que sus padres lo eran. Estos niños tenían un déficit transitorio de IgA, que precedía a la aparición de prick test positivos a alérgenos comunes. Se pudo observar que si se evitaban esos alérgenos, existía una clara protección frente al eczema: el grupo de lactantes que siguió un régimen de eliminación de aler-



genos entre los 6 y 12 meses tuvo un porcentaje de eczemas mucho menor que el grupo no controlado. Algo similar se observó con el asma que habitualmente va precedido de la dermatitis. Un último hallazgo fue que en los lactantes con niveles normales de IgE se encontraron con frecuencia, pruebas cutáneas positivas.

PETERSON (378), encontró hallazgos similares describiendo esas alteraciones observadas en la DA en pacientes con agammaglobulinemia.

Un hecho comprobado por diversos autores, es que los niveles de IgE circulantes tienden a aumentar durante los periodos de exacerbación de la DA en proporción directa a la severidad del cuadro.

Muchos autores refieren haber observado una correlación directa entre la presencia de enfermedades alérgicas y el aumento del nivel de IgE (27) (142) (237). Sin embargo en la DA la concentración de dicha inmunoglobulina no siempre está elevada (348). Análogamente diversos investigadores (231) (469) han establecido una proporción entre el nivel de IgE y la extensión de las lesiones, su severidad o gravedad; pero también se ha afirmado que la IgE sérica total no varía con las fluctuaciones de la actividad del proceso (75).

También se han estudiado los niveles de las restantes inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgB) tanto en lactantes y niños atópicos (52) como en adultos (237), sin que existan diferencias significativas en comparación con grupos control de sujetos normales y de otros procesos alérgicos.

En todos los grupos de edad la única variación ostensible entre los individuos normales y los alérgicos radica en los niveles de IgE, al menos para COHEN (80).

No obstante, existen algunas observaciones interesantes en relación con la IgA sérica y secretoria, así como su posible relación con el comienzo y persistencia de la DA y otros procesos de naturaleza similar. Así GLASSER y JOHNSTONE (141) hace años que llamaron la atención sobre cómo la administración temprana de proteínas en especial leche de vaca, a los lactantes, permite la absorción de sustancias incompletas o anormalmente digeridas, que actúan por un mecanismo antigénico para producir DA, asma y otras enfermedades atópicas. De esta forma ha persistido en algunos la idea de que los hijos de padres atópicos poseen una barrera gastrointestinal anormal para las proteínas ingeridas. BUCKLEY y DEES (53) sugieren que la anomalía podría consistir en la ausencia de la IgA secretora. Revisaron a todos los pacientes que padecían deficiencia de IgA y demostraron que sólo los que tenían niveles bajos o nulos de esa inmunoglobulina, eran los que poseían títulos altos de Ac antileche (precipitinas y hemaglutininas). Esto hizo sospechar que también tuviesen ausencia los pacientes con DA, de IgA secretora, lo cual podría ser la base de la anomalía que permite la absorción de proteínas lácteas intactas. TAYLOR (489) ante la posi-



bilidad de que la administración de Ag alimentarios en un lactante, causase una deficiencia transitoria de IgA que condujese al desarrollo de la DA, aconsejaba retrasar la administración de leche de vaca hasta la maduración de la inmunidad burso-dependiente. Este autor encontró deficiencias de IgA en los tres primeros meses de la vida, en niños descendientes de padres reagínicos. Esa deficiencia se ha asociado con el desarrollo de DA durante el primer año. Sin embargo al año, los niveles de IgA en el atópico son superiores que en los no atópicos y por ello sugirió que durante el periodo vulnerable, pero sin síntomas, podría evitarse la enfermedad atópica simplemente con la supresión del alérgeno.

A pesar de ello y en contraposición con lo afirmado por TAYLOR (489), los pacientes con DA suelen tener valores normales de IgA, máxime cuando hay grupos de investigación (426) que siguen los casos de déficit total de IgA y no han podido observar hasta el momento que ninguno halla padecido o padezca una DA.

De todas formas, como ya hemos comentado anteriormente, en los atópicos especialmente los jóvenes, se ha descrito hasta un 7% que tienen concentraciones bajas de una o más inmunoglobulinas especialmente la IgA. Estos se produce probablemente porque a pesar del mecanismo lesionante esté funcionando normalmente, hay una sobrecarga de Ag que va a provocar un defecto en otro sistema, que en condiciones normales es el encargado de la eliminación de los Ag.

Una de las hipótesis más barajadas en los últimos años es la que considera la enfermedad atópica como el resultado de la absorción de los Ag a través de las membranas mucosas, por lo que se pensó que el defecto podría radicar en la IgA, inmunoglobulina fundamental, secretada por la mucosa gastrointestinal. Como refuerzo a esta hipótesis está el hallazgo de una deficiencia de IgA en un niño de 3 meses con ambos padres reagínicos y que desarrolló atopia durante el primer año de la vida. Se acepta que una deficiencia transitoria de IgA durante la infancia puede conducir a enfermedad atópica, si durante ese periodo de deficiencia, el sistema IgG normal sufriese una sobreestimación antigénica. Por ello se ha sugerido que la existencia de un déficit transitorio de IgA tendría como consecuencia una entrada excesiva de Ag y por tanto una estimulación importante en la producción de IgE y el desencadenamiento de atopia.

Si tenemos en cuenta que la alergia, más que un fracaso generalizado es un desequilibrio de la capacidad de reacción, la atopia va a depender fundamentalmente de la capacidad de mantener al alérgeno fuera del organismo más que de la capacidad de originar una reacción reagínica una vez que halla penetrado, aunque esa capacidad también es necesaria. En conclusión se ha propuesto que si los niños atópicos son identificados precozmente y se protege durante los meses en que sean susceptibles de una



estimulación antigénica excesiva, podríamos evitar gran parte de los casos de atopía que vemos. Por el contrario los déficit de inmunoglobulinas especialmente el de IgA, transitorios, que es la causa fundamental de la enfermedad atópica en los primeros años de la vida, no constituyen explicación para la aparición tardía de la enfermedad, en esos casos se cree que la IgA tendría poca afinidad por el alérgeno, aunque teniendo concentraciones séricas normales, lo que podría explicar la aparición de atopía. Otra posibilidad consiste en que existan variaciones locales en la secreción de IgA, aunque en general las concentraciones secretadas de esa inmunoglobulina sean similares a sus niveles séricos totales.

FURUKAWA (134) encontró en los pacientes atópicos los siguientes hallazgos:

1. La IgE sérica total es más alta en los casos de DA asociada a ERA. Una parte considerable de esa IgE es Ag-específica a alimentos y factores inhalantes.

2. Los atópicos de IgE e IgG<sub>4</sub> alta suelen tener dermatitis con frecuencia.

3. Aunque existen peculiaridades y diferencias, la mayoría tiene:

- Disminución de células T y aumento de las B.
- Menor reactividad a los test cutáneos.
- Disminución de la inmunidad mediada por células.
- Depresión de la respuesta a mitógenos.
- Disminución de las respuestas quimiotácticas de los monocitos.
- Aumento de la prevalencia de inhibidores quimiotácticos séricos.
- Disminución de la quimiotáxis de los polimorfonucleares coincidiendo con infecciones.
- Defectuosa actividad de las células supresoras específicas IgE.

Esto indica que los Ag que penetran por vía digestiva o por otra vía, pueden interaccionar con un sistema inmune defectuoso dando como resultado una respuesta anormal perjudicial para el huésped a través de una vía alérgica (IgE, IgG<sub>4</sub>), células efectoras o mecanismos infecciones.

En un extenso grupo de niños con DA severa, se han determinado las concentraciones séricas de IgE e IgG<sub>4</sub> (547). Para la IgE se utilizó la técnica de RIA con valores relacionados con la gravedad del cuadro y coexistencia con ERA asociada. Sin embargo la IgG<sub>4</sub> en los niños con DA pura aunque fuese severa, se mantenía dentro de los límites de normalidad. Por el contrario en los niños con manifestaciones cutáneas y respiratorias asociadas sus valores eran altos. Ello indica que el aumento de la IgG<sub>4</sub> estará asociado con los procesos respiratorios pero no parece que desempeñe ningún papel en la patogénesis del trastorno cutáneo.

En la DA las determinaciones de IgA, IgG e IgM dan valores en comparación con la población normal, similares sin presentar diferencias estadís-



ticas significativas. En ello hay acuerdo con la mayoría de los autores (354).

No obstante en la DA parecen existir hechos comprobados, que nos resultan difíciles de comprender:

1. Niveles de IgE sérica más altos proporcionalmente vistos que en otras formas de eczema, incluso en asmáticos (514).

2. Valores normales e incluso bajos de IgA, IgG e IgM en pacientes que padecen trastornos atópicos distintos a la DA (254).

3. El incremento de la IgE podría ser consecuencia de:

– Un fenómeno asociado.

– La propia dermatitis, ya que la barrera cutánea persistentemente dañada en estos pacientes facilitaría la estimulación antigénica y la formación de cantidades elevadas de Ac frente a gran cantidad de Ag (62).

Con el fin de observar la influencia de las inmunoglobulinas en la patogenia de la DA, se investigaron las tasas de IgE específica a alimentos así como las otras inmunoglobulinas (89). No se observaron diferencias entre el grupo control y los atópicos sin eczema, sin embargo en los casos de DA se observaron los niveles más altos de IgG, IgA e IgM, lo que puede tener importancia, como factores añadidos, en el mecanismo de daño de la DA. Por ello, ante un agravamiento de los síntomas en estos enfermos, éste no estaría producido únicamente por la presencia de IgE específica, sino que debemos determinar además la IgA, IgG e IgM.

Algunos autores han descrito la existencia de niveles de IgD sérica en niños alérgicos o con DA, incluso concentraciones bajas en asmáticos adultos. PLEBANI y col. (381), han comparado los niveles séricos de IgD en niños normales y atópicos con los de IgE habitualmente altos en estos últimos. Se llegó a la conclusión que no había diferencias significativas en los niveles de IgD en ambos grupos así como tampoco existía correlación entre las concentraciones séricas de IgE e IgD.

Se han descrito casos de inmunodeficiencias y otras anomalías que presentaban aumento de IgE y alteraciones de la inmunidad mediada por células. Es el caso de los síndromes de Wiscott-Aldrich, de Digeorge, de Nezelof y de hiper-IgE. Análogamente se ha demostrado que las células T ejercen un control regulador sobre la producción de IgE en las ratas y ratones, pero aún no se ha demostrado en el hombre aunque todos los datos recopilados hasta el momento también sugieren eso. Las células T no sólo intervienen en la inmunidad mediada por célula sino que también participan en la hipersensibilidad inmediata de tipo I (80).

McGEADY y BUCKLEY (311) estudiaron un grupo de niños con DA y niveles altos de IgE, tratando de determinar el estado de la inmunidad timo-dependiente. Dado que la mayoría de los autores (229) (469) creen que existe una relación directa entre las concentraciones séricas de IgE y la

agudeza del eczema, se trató de averiguar si la inmunidad medida por células se alteraba de modo directo con las variaciones en las concentraciones séricas de IgE. Demostraron al igual que BLAYLOCK (38) que los pacientes con infecciones recurrentes tenían elevada la IgE pero el resto de las inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM e IgD) eran normales y las pruebas cutáneas con *Candida albicans* y SK-SQ, eran negativas en todas las concentraciones en los pacientes con DA activa pero se positivaban en los casos de DA en remisión. En este estudio se encontró igual que en otros anteriores (294), un ligero aumento de linfocitos B y una disminución significativa de los linfocitos T junto al aumento de IgE sérica total.

En relación con las alteraciones de la inmunidad mediada por células, existen numerosos antecedentes bibliográficos. Así PALACIOS y col. (354) encontraron una clara disminución en la capacidad de sensibilizarse cutáneamente al DNCB en los pacientes con DA. JONES y col. (238) observaron resultados similares con el extracto de *rhhus*, por lo que sugirieron que existiría un defecto de la inmunidad mediada por células. Otros autores (293) (294), observaron defectos de este tipo en pacientes con DA.

En la DA es frecuente encontrar el siguiente esquema de parámetros inmunológicos (125):

	Cél. T	Cél. B	eosinófilos	IgG	IgA	IgE
Aumento			+	+		++
Disminución	++				+	
Sin cambios		+				

### Células T:

La disminución de las células T es uno de los patrones más constantes aunque no todos los autores lo han confirmado.

### Células B:

La mayoría coinciden en que no hay déficit ni aumentos globales aunque algunos han descrito incrementos de estas células.

### Eosinofilia:

En los pacientes más severos se han descrito de manera especialmente frecuente la eosinofilia.



## **Inmunoglobulinas:**

- **IgE:**

Habitualmente se ha encontrado un aumento de linfocitos de IgE en su superficie y aumento de IgE sérica total en la DA. Dicha elevación se encuentra relacionada con la severidad del cuadro cutáneo y la presencia de asma y sin embargo existen cuadros en franca remisión que mantienen la IgE elevada y casos de DA severa que cursan con IgE baja.

- **IgA:**

Se encuentra disminuida en un porcentaje superior a lo normal y se cree que sería debido a diferencias transitorias durante los primeros meses de la vida lo cual daría lugar al paso inapropiado de Ag a nivel digestivo, lo que determinará la estimulación del sistema IgE y determinaría el desarrollo de atopia.

- **IgG:**

Algunos han encontrado aumento del nivel de IgG.

De todo lo expuesto puede deducirse que en la DA existe un desorden del mecanismo regulador negativo del sistema inmune. Por ello se sugiere la existencia de un déficit de la subpoblación de células T supresoras que explicaría la disminución global del número de células T, el aumento de IgE e incluso en algunos casos de IgG.

## Capítulo 8

# ASPECTOS CLINICOS

La DA, según SULZBERGER (16) puede manifestarse en tres fases en función de la edad de aparición, distribución y morfología lesional, pero con un síntoma subjetivo cardinal, dominante e invariable: el prurito. Esto es tan significativo, que diversos autores llegaron a afirmar que un paciente sin prurito, no está afectado por una DA.

Didácticamente al menos (117) vamos a sistematizar su estudio en:

### a) FASE DE PRIMERA INFANCIA O DEL LACTANTE:

Comprende desde las primeras semanas de la vida hasta el año y medio o los dos años de edad.

Para la mayoría de los autores, suele comenzar un 75% de los casos, dentro de los seis primeros meses y especialmente en los tres iniciales (entre la sexta y doceava semanas).

Por tanto se considera excepcional antes de los dos meses de vida e incluso se asegura que una erupción antes de esa edad, probablemente no corresponde a una DA. No obstante en los casos muy precoces, se aprecia muy significativamente la existencia del «rascado coordinado» que en general, no aparece hasta el segundo mes de la vida. Esto indica el intenso prurito que este proceso ocasiona.

Se acompaña de linfadenopatías.

Después de los seis meses, ya es menos frecuente que aparezca la afección y únicamente se aprecia una incidencia en parte significativa, en la edad prepuberal.

Lo primero que llama la atención es la actitud del niño: muy irritable, llora constantemente y no descansa por las noches. Es evidente la angustia tanto de los familiares que le rodean, como del propio enfermo.

En esta fase predomina la morfología eczematosa, hasta el punto que durante muchos años se ha denominado «eczema infantil».



Se trata de una erupción bien localizada a nivel de las mejillas. Es eritematosa, papulosa o papulovesiculosa y rápidamente exfoliativa, con escamas blanquecinas y abundante secreción serosa. Por desecación, forma costras melicéricas que al ser eliminadas, dejan el tegumento intensamente eritematoso, con descamación furfurácea hasta un próximo brote. Durante la fase eczematizada, es frecuente que apreciemos los pozos eczematícos de DEVERGIE.

No existe acuerdo general entre los distintos autores, acerca de si las lesiones vesiculosas o papulovesiculosas son una manifestación primaria de la enfermedad, o si por el contrario es una consecuencia de la impetiginización secundaria al rascado. Lo más probable es que el prurito intenso y por tanto el rascado incesante, junto a la producción de excoriaciones, sea el motivo de la infección.

Más tarde el eczema progresa hacia la región frontal, ambos pabellones auriculares y cuero cabelludo, *respetando por lo general, los surcos nasogenianos y nasolabial, así como la zona cervicoesternal*, áreas éstas que destacan por su color blanquecino frente al enrojecimiento del resto de la superficie facial.

Con posterioridad interesa el resto del tegumento. Afecta las áreas de fácil acceso al rascado: tronco (parte anterior del tórax, región deltoide, glúteos y área anogenital) y extremidades (cara externa de muslos y piernas, sobre todo cuando anda apoyándose, dorso de ambos pies y zona maleolar, dorso del carpo y ambas manos).

Las lesiones son simétricas por lo general, respetando los pliegues habitualmente.

VARIEDADES MORFOLOGICAS: Son excepcionales. Distinguimos:

1.- *Neurodermitis universal o eritrodermia atópica de HILL*: Caracterizada por alteraciones eczematosas, prurito insoportable y mal estado general.

2.- *Eczema neurodermítico o dermatitis liquenoide de MORO*: De morfología liquenoide, en vez de eczematosa como es habitual en esta primera fase del proceso. Se aprecia además la aparición de pequeñas pápulas de color piel normal, sobre un fondo ligeramente eritematoso.

EVOLUCION:

El proceso lleva un curso crónico y fluctuante. Influyen los factores de exacerbación tales como la dentición, las infecciones respiratorias y los trastornos emocionales. Menos de la mitad de los casos se blanquean en los primeros 18 meses, el resto evoluciona por lo general a la segunda fase.

## b) FASE DE SEGUNDA INFANCIA O INFANTIL:

Comprende desde el año y medio o dos años de edad hasta los diez años aproximadamente.

Puede constituir la primera manifestación del proceso, es decir sin haber tenido con anterioridad lesiones cutáneas.

### VARIEDADES MORFOLOGICAS:

1.- *Prurigo papular*: Con pápulas edematosas, succulentas y elevadas, excoriadas en su superficie y recubiertas por costras. Están localizadas preferentemente en los planos de extensión.

2.- *Liquenoide*: Con pápulas discretas, más aplanadas, de color pardo o pardo-oscuro, que suelen confluir formando placas liquenoides, de bordes más o menos bien definidos y escasos elementos aislados.

Afecta de preferencia a los planos de flexión, en especial las áreas correspondientes a los huecos poplíteos y pliegues antecubitales, así como el dorso de manos, tobillo y cuello. Suelen desaparecer las lesiones de la región facial (salvo el área peribucal) y se observa a veces el cuero cabelludo ligeramente eritematoescamoso.

En ambas formas, la tendencia a la exudación es menor, destacando ya la sequedad y aspereza del tegumento, así como el intenso prurito y tendencia a la liquenificación residual persistente sobre la que desarrollará brotes agudos sucesivos.

Los episodios de infección son frecuentes. En muchos casos puede mejorar espontáneamente, aunque hay tendencia a la recidiva en la pubertad.

En el niño mayor, las tensiones emocionales constituyen el factor de persistencia de las exacerbaciones más importante.

Es típico que presente eczema vesicular subagudo o numular en manos y pies, donde simula pie de atleta, dermatitis de contacto al calzado o la dishidrosis. Se aprecian incluso alteraciones distróficas ungüales.

## c) FASE DE ADOLESCENTE-ADULTO:

Comprende desde los diez o doce años en adelante. Puede ser continuación del proceso infantil o bien puede aparecer por vez primera, sin antecedentes previos.

En esta fase predomina la *forma liquenoide* sobre la de prurigo. Son lesiones engrosadas y liquenificadas, más secas y con tendencia a confluir para formar placas.

En líneas generales es similar a la segunda fase o fase infantil. Aunque puede interesar cualquier parte del tegumento, se localiza electivamente en



las superficies de flexión: huecos poplíteos y antecubitales, muñecas y tobillos, dorso de manos, cuello y párpados inferiores, donde constituyen las denominadas *líneas de DENNIE-MORGAN* (pliegue infrapalpebral).

Cuando se inicia por vez primera en esta etapa, muestra una morfología de eczema de manos similar al del ama de casa joven o al de pacientes que desarrollan su trabajo con medios irritantes o húmedos.

La eritrodermia atópica, tan frecuente en la forma del lactante, es rara en el adulto. En estos casos, difíciles de tratar en ocasiones, la eoxinofilia alta que suelen presentar, puede ser útil para el diagnóstico.

Más tarde el cuadro se estabiliza y evidencia el patrón habitual de distribución y morfología.

Merece destacarse que los pacientes en los que persiste la enfermedad hasta la edad adulta, son generalmente aquéllos que presentan pronunciados cambios epidérmicos, tienen un ambiente familiar inestable y como consecuencia de dificultades emocionales, desarrollan brotes frecuentes o bien exhiben un fondo psicopático.

En ocasiones el proceso desaparece o se atenúa considerablemente. Pero en otros casos persiste durante toda la vida. Muchos adultos con piel seca e ictiósica, con erupciones vesiculares en palmas o plantas, etc. no son sino atópicos con vestigios residuales de la enfermedad.

#### OTROS PATRONES DERMATOLÓGICOS:

Para WINSTON y SUTTON, es muy típico que aparezcan exclusivamente las lesiones y DA a nivel de dorso de manos y muñecas, sin que haya más manifestaciones flexulares.

GOMEZ ORBANEJA, ha observado eczema de manos en atópicos formando placas congestivas similares al tipo papulovesiculoso de BROCC.

STEVANOVIC describió una distribución muy característica en varones de más de 40 años, en las áreas expuestas a la luz. En esos enfermos las pruebas a la luz, eran generalmente negativas, además se descartó la implicación de posibles alérgenos ambientales y por tanto de su contacto. Los factores psicológicos en estos pacientes eran muy importantes.

A parte de las manifestaciones dermatológicas típicas de la DA, ya descritas, estos pacientes pueden mostrar lesiones de:

- Prurigo (PARISH Y CHAMPION).
- Pitiriasis alba (erupción seca, escamosa e hipopigmentada).
- Queratosis rubra pilaris (piel de «gallina»).
- Eczema escamoso y liquenoide en placas de KITAMURA.
- Ponfolix o dishidrosis.
- Alopecia areata (IKEDA TADATO).
- Ulerytema Ophyógenes (MERTENS).

- Vitíligo.
- Enfermedad tiroidea.

De todas formas, no pasa año sin que aumente esta lista de cuadros clínicos asociados con la atopía (479). En síntesis, la exposición más característica continúa siendo la de *prúrigo-eczemato-liquenoide*.

## ESTIGMAS ASOCIADOS A LA DA

La fiebre del heno y el asma bronquial, se presentan en un 30 a un 50% de los casos SULZBERGER (481). Aparecen por lo general después del eczema, especialmente el asma, incluso cuando ya ha curado el eczema.

En ocasiones puede detectarse la presencia de un asma latente (LUTZ y KORTING) mediante test de inhalación, que todavía aumentaría el porcentaje dado.

Pero además de lo que consideramos como manifestaciones de la atopía, más que como estigmas propiamente dichos, vamos a revisar una serie de manifestaciones clínicas que vemos con frecuencia variable en los atópicos.

A) Según DULANTO y OCAÑA (100) deben considerarse una serie de estigmas peculiares:

1.- Sequedad de la piel, que a veces se muestra engrosada, con pigmentaciones y zonas leucodérmicas (INGRAM).

2.- Oclusión de los poros sudoríparos, que puede determinar la retención del sudor.

3.- Curva plana de glucemia y eosinofilia en sangre periférica, médula ósea y tejidos.

4.- Reacciones exageradas frente a las causas de tensión física.

5.- Alteraciones emocionales, inestabilidad, sentimiento de inferioridad, hostilidad hacia los familiares, carácter difícil, agresividad y dificultades sexuales (OBERMAYER).

6.- Alteraciones oculares.

En algunos casos, poco numerosos afortunadamente, encontramos alteraciones oculares que pueden ser variadas:

a) Cataratas:

En algunas estadísticas representan un 8'5% de los casos. Ha sido observada por muchos autores, desde ANDOGSKY que hizo la primera descripción en 1914 y han sido muchos más los que han ido comunicando casos.

Aunque no es una regla, suele presentarse en la tercera década de la



vida, diez o quince años después de aparecer el eczema. En los dos tercios de los casos es bilateral.

Son opacidades centrales, blanquecinas, subcapsulares, entre las capas superficiales del cortex. Generalmente se observa en el área pupilar una opacidad en escudo, característica y de donde se extiende de forma radial.

b) Queratocono:

Se ha observado frecuente asociación de queratocono con otras manifestaciones alérgicas como la conjuntivitis primaveral, el asma, la urticaria y la rinitis alérgica.

Hay varios casos descritos de asociación con DA.

c) Queratoconjuntivitis:

Caracterizada por una conjuntivitis catarral con secreción mucosa y queratitis periférica; hay alteraciones de las capas anteriores del estroma y vascularización superficial. Invade partes centrales de la córnea, creando opacidades y vascularización de la membrana.

d) Desprendimiento de retina:

Puede aparecer de forma espontánea o como complicación de las intervenciones de cataratas. Según algunas estadísticas, podría aparecer en el 20% de las operaciones de cataratas atópicas, en las que hay un riesgo del 40% de complicaciones del tipo de prolapso del iris, opacidades córneas, etc.

En muy pocos casos se ha visto la triada de DA, cataratas y queratocorno.

B) SULZBERGER (479) agrega además otros estigmas:

1.- Sensibilidad a drogas, de tipo anafiláctica, de la que se han descrito casos incluso a la aplicación tópica de medicamentos. Se debería a la tendencia a producir reaginas en cantidad elevada, al exponerse a antígenos.

2.- Reacciones a picaduras o mordeduras de insectos que, aunque no están limitadas a estos pacientes, son frecuentes en los atópicos por idénticas razones.

3.- Alergia a alimentos, también frecuentes en estos pacientes.

4.- Urticaria.

5.- Cambios endocrinos, que pueden estar asociados de forma significativa con presencia de hiper o hipotiroidismo.

6.- Por asociación estadística, también se ha relacionado con vitíligo y alopecia areata.

## **COMPLICACIONES DE LA DA (118)**

### **1. MUERTE SUBITA:**

Es una complicación rara afortunadamente. Se produce en los lactantes sobre todo, al poco de ser admitidos a nivel hospitalario. Su causa es incierta y se presenta sin previo aviso o va precedida de un colapso circulatorio y fiebre muy alta.

Podría deberse a la inestabilidad neurovegetativa propia del sujeto, que facilita el que sucumban frente a infecciones banales o hiperpirexias. También podría deberse a reacciones anafilácticas y en este sentido GATE (100), encontró lesiones en los centros nerviosos, en todo comparables.

Por tanto se propone como forma de evitar esta trágica eventualidad, el no hospitalizarlos o tomar medidas excepcionales, cuando sea imprescindible, al menos en los primeros años de la vida.

### **2. ERUPCION VARICELIFORME DE KAPOSÍ (Herpes vesiculoso diseminado):**

Las zonas de dermatitis se cubren de vesículas umbilicadas confluentes, con gran edema. Hay fiebre elevada, delirio y gran repercusión general.

Puede ser tan grave como la viruela y se debe a la infección por herpes simple, contagiado por alguien que le rodea y que padece un brote del proceso. Debido a la gran frecuencia de las afecciones por este virus, es necesario que advirtamos el peligro que corre el niño ante alguna persona que padezca este proceso banal y en consecuencia recomendaremos que no se le acerque mientras haya peligro de contagio.

### **3. INFECCION POR EL VIRUS VACUNAL (Eczema vaccinatum):**

La infección de las superficies exudativas causa una forma diseminada de la vacuna, que es gravísima y a menudo mortal. Por ello debemos recomendar a los familiares que no vacunen a estos niños contra la viruela y evitar así un posible contagio de un hermano o de otro niño vacunado. En caso necesario, como puede ser una posible epidemia, deberá inocularse con inmunoglobulina específica antivariólica (HILL) (197), de todas formas y en la actualidad esta complicación ha perdido vigencia.

### **4. IMPETIGINIZACION:**

Es frecuentísimo que se produzca. Aunque hemos visto la especial predisposición de estos enfermos para padecer procesos virales, también es cierto que rara vez tienen forúnculos, foliculitis, impétigos y piodermitis, a pesar de tener la piel muy alterada por el rascado continuo.



SULZBERGER y BAER sostienen que si una piel normal estuviese sometida a una inoculación por rascado intenso, como ocurre en el paciente atópico la incidencia de piodermitis sería mucho mayor.

Sin embargo la incidencia frecuente de piodermitis es un hecho que hay que admitir en estos pacientes. LEYDEN demostró un marcado aumento de colonias estafilocócicas en las lesiones de DA incluso en las no exudativas, en comparación con la psoriasis.

En casos de DA grave, se ha demostrado que hay una alteración significativa de la fagocitosis de los neutrófilos, en comparación con los sujetos normales. En los casos leves por el contrario, no había una diferencia significativa con los controles, aunque estaba por debajo de lo normal.

No se ha encontrado correlación entre la capacidad fagocítica y los niveles de IgE. Administrando Clofazamina, potente estimulante de la fagocitosis, se observó en siete de once pacientes con DA severa, signos subjetivos y objetivos de mejoría. Al suprimirse la administración de la droga, las lesiones recidivaron, para volver a mejorar con la nueva administración de ella.

HILL y QUIE (198) describieron en tres niños con eczema atópico severo, altos niveles de IgE con piodermitis estafilocócica grave y persistente. En los tres demostraron una alteración de la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos y sin embargo la capacidad fagocítica y bactericida de éstos no estaba disminuida como tampoco lo estaba la respuesta de los linfocitos a la estimulación con fitohemaglutinina.

ROGGE y HANIFIN (424) observaron en sus pacientes una incidencia alta de infecciones cutáneas. Asimismo, demostraron, en los que tenían las lesiones más severas, una alteración de la función leucocitaria, ya que la respuesta quimiotáctica de los polimorfo y mononucleares, estaba notablemente deprimida y la respuesta de los linfocitos a la fitohemaglutinina también estaba alterada.

KRAGBALLE (275) igualmente, observó una depresión en la citotoxicidad mediada por monocitos anticuerpo-dependientes, en pacientes con DA grave.

HENOCQ y col. (192) recientemente, con una técnica de coloración de células basófilas cutáneas, fuchsina-bleu azur y dosificación inmunoradiológica de IgE específica anti-St. aureus, llegaron a la conclusión de que la mayoría de los grandes eczemas atópicos se sobreinfectan muy fácilmente, sobre todo con estafilococos, que agravan la dermatosis, llegando a la supuración con estado febril y linfadenopatías.

Hasta cierto punto, todo lo expuesto anteriormente, se relaciona con las infecciones observadas habitualmente en los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor. Sin embargo rara vez se producen infecciones sistémicas: sus defensas centrales están conservadas. Es por ello que estos auto-

res citados últimamente, coinciden en pensar que las infecciones cutáneas estafilocócicas de la DA, podrían explicarse por una disminución de la capacidad fagocítica de sus leucocitos.

## **MANIFESTACIONES NO ALERGICAS (118)**

En la DA hay una serie de manifestaciones que no parecen tener una génesis alérgica:

### **a) PRURITO:**

Es un síntoma de gran importancia en la perpetuación de la DA, así como su consecuencia, el rascado. Una piel seca y liquenificada, constituye la base para que el prurito, aparezca de forma espontánea o ante estímulos mínimos.

Dado que es un síntoma subjetivo, es difícil de evaluar. ARTHUR y SHELLEY demostraron mediante el uso de varias sustancias capaces de inducir prurito, que en la DA, hay una reducción del umbral del prurito en las áreas afectadas por el proceso, mientras que es más dudoso en piel sana.

Esto fué confirmado repetidamente por RAJKA (396) (398) con inyecciones intradérmicas que después del estímulo había una prolongación del prurito tanto en la piel afecta como en la aparentemente sana. Así mismo, demostró un aumento del prurito experimental tras las inyecciones de histamina y la inhalación de mohos.

BORELLI y SEROWY demostraron un ritmo diario en la intensidad del prurito y encontraron que este es mínimo al mediodía y máximo por la noche, lo que justifica el que los enfermos tengan una inversión del sueño. Se pasan la noche rascándose y duermen durante el día. También demostraron que había variaciones estacionales.

Sin embargo no está aclarado todavía, si estos pacientes tienen una anomalía primaria en el mecanismo del prurito o si éste es anormal por causas alérgicas o de otro tipo.

### **b) ICTIOSIS:**

Como se ha indicado, hay cierto grado de sequedad en la piel que algunas veces podría ser secundaria a cambios inflamatorios pero que normalmente parece ser independiente. Cuando es acentuada, la piel muestra un aspecto ictiosiforme.

Se ha observado que entre el 30 y el 50% de los pacientes con ictiosis vulgar dominante, tienen algunos rasgos de atopia pero no se ha encontrado asociación con ictiosis ligada al sexo.



### c) FACTORES PSICOLÓGICOS:

La DA tiene un efecto decisivo sobre la vida del ser que la padece. La duración tan prolongada del proceso, la mortificación que el prurito ocasiona, los gastos que conlleva, el tiempo diario que necesita para su cuidado y las alteraciones estéticas que motiva, conducen lógicamente a trastornos psíquicos, a la desesperación e incluso en algunas ocasiones al suicidio.

Sin embargo cuando se consigue dominar el prurito con los tratamientos adecuados y se normaliza la piel, esas alteraciones psíquicas desaparecen casi invariablemente y el enfermo vuelve a ser tan normal o tan neurótico como cualquier otro individuo.

Aunque está demostrada la importancia que tienen los factores psicológicos en las variaciones del curso clínico del proceso (JORDAN) (239), parece ser que éstas no son las causas primarias de la afección sino la consecuencia.

### d) ALTERACIONES FARMACOLÓGICAS Y VASCULARES:

Se conoce de antiguo, la tendencia que tiene la piel de los pacientes con DA, a la vasoconstricción y a dar reacciones de palidez, que pueden deberse a la propia vasoconstricción, al edema o a la actuación de ciertos agentes farmacológicos.

Sir THOMAS LEWIS, en 1927, demostró que el *dermografismo blanco* que aparece tras frotar la piel con un objeto romo se debe a una vasoconstricción directa de los pequeños vasos de la piel, independientemente de la inervación.

También son muestras de la tendencia general a la vasoconstricción de la piel, el bajo fluido sanguíneo periférico y la respuesta al enfriamiento a pesar de que la presión sanguínea sea normal.

Se ha demostrado así mismo, que estos enfermos tienen menor tendencia a formar habones que los controles, ante las inyecciones de histamina y otros agentes productores de ronchas como la calicreína.

Continúa sin saberse la etiopatogenia de las reacciones que producen los ésteres del ácido nicotínico al frotarlos contra la piel y el fenómeno de blanqueamiento retardado con la acetil colina (292). En este último, aparece una zona de blanqueamiento que se extenderá por fuera de la ampolla inicial, después de un período de tiempo que oscila de medio a cinco minutos y que persiste entre cinco y treinta minutos. Este fenómeno, se presenta en el 70% de los casos de DA típica (68), con menor frecuencia en otras enfermedades atópicas (531), pero también puede observarse en personas normales y recién nacidos, sin que ello indique que tengan mayor susceptibilidad a padecer atopía en los años siguientes.

Tampoco se sabe si dicho blanqueamiento es debido a la constricción

de los pequeños vasos o al edema. Los resultados apoyan sucesivamente, una u otra hipótesis. Así mismo no se ha comprobado que la acetil colina, libere agentes vasoconstrictores en estos pacientes.

e) SUDOR:

En muchos casos, el sudor agrava el proceso. Se había sugerido que existía una alteración en la excreción del sudor, por oclusión de los poros y los alergenitos ingeridos o derivados de sudor se eliminaban con éste (100).

Sin embargo los estudios histopatológicos han demostrado que no es habitual la obstrucción del poro sudoríparo, como ya citamos con anterioridad al estudiar la histología de este proceso.

## **LA DERMATITIS ATOPICA COMO EXPRESION CUTANEA DE UNA ENFERMEDAD SISTEMICA**

La DA en la infancia o en la edad adulta puede asociarse con algunos síndromes (551) tales como:

- Fenilcetonuria.
- Síndrome de Hurler.
- Enteropatía por sensibilidad al gluten.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Sordera y síndrome de Waardenburg.
- Enfermedad de Netherton.
- Agammaglobulinemia ligada al sexo.
- Enfermedad granulomatosa crónica.

Es posible que las semejanzas de la DA con estos procesos sólo sean superficiales, pero en algunos casos el cuadro clínico, la incidencia de otros trastornos atópicos y la elevación de IgE, son típicas de la DA.

Menor parecido existe con la histiocitosis X, la ahistidinemia experimental, la enfermedad de Hartnup y la acrodermatitis enteropática.

Si se revisa la literatura en lo concerniente a la atopía y síndromes relacionados, llama la atención la imprecisión de algunas notificaciones. Tienen especial interés las llamadas asociaciones de privilegios en las que la frecuencia de presentación así lo asegura y se integran muy bien en el actual esquema patogénico del proceso. Entre ellas destacamos las patologías con sintomatología digestiva, renal, inmunitaria y hematológica. En segundo lugar están las afecciones que tienen entre sus manifestaciones clínicas una dermatosis similar a la DA, como es el caso del síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de hiper-IgE que son los modelos inmunológicos que nos permiten conocer mejor la DA. Por último están esas asociaciones que bien podrían ser fortuitas, en las que no existe una pato-



genia común y se deben a la frecuencia con que ambos procesos se presentan (383).

Vamos a considerar:

## **A) INMUNODEFICIENCIAS**

### **1. Síndrome de Wiskott-Aldrich:**

En 1954 R. S. ALDRICH y col. describieron una erupción eczematosa grave y crónica que cursa asociada a infecciones recurrentes y a trombocitopenia. Las alteraciones cutáneas son muy parecidas a las que surgen en la DA, interesando cuero cabelludo, cara, áreas de flexión y nalgas. La diferencia básica consiste en elementos purpúricos que surgen a esos niveles y que van a facilitar el diagnóstico. El proceso se va haciendo notar poco después del nacimiento y se transmite mediante un gen recesivo ligado al cromosoma X. En este proceso existe un defecto de la inmunidad celular y humoral con deficiencias en los linfocitos T y B, lo que justifica la ausencia de reacciones de hipersensibilidad retardada y las respuestas débiles o nulas a la BCG y a las sustancias inductoras de sensibilidad por contacto en sujetos normales. Los niveles de IgA e IgG están dentro de la normalidad mientras que la IgM está disminuida igual que las respuestas de los Ac. Las lesiones eczematosas suelen estar asociadas a respuestas débiles de sensibilidad retardada y a niveles normales o altos de inmunoglobulinas a pesar de que las respuestas de los Ac frente a determinados Ag son menores. Afectan preferentemente a los varones y presentan una mortalidad elevada a causa de infecciones frecuentes. No se observa mejoría tras la administración del factor de transferencia.

### **2. Ataxia telangiectasia:**

Se trata de una ataxia cerebelosa que cursa con retraso del crecimiento, hipoplasia o aplasia del timo, infecciones respiratorias de repetición y telangiectasia oculo-cutánea. En estos pacientes se detecta una disminución de IgA sérica y secretora así como una depresión de la sensibilidad inmediata y retardada. Habitualmente aparece sobre los 5 años de edad. El proceso se transmite mediante un gen autosómico recesivo, afectando a los linfocitos T y B. En una revisión de 22 casos se detectaron lesiones de eczema de distribución fundamentalmente flexural, sin ERA asociada.

### **3. Agammaglobulinemia ligada al sexo:**

PETERSON (378) observó en 4 niños con este proceso congénito, causado por una función defectuosa de los linfocitos B, unas lesiones de eczema en todo similares a las que surgen en la DA.

## **B) PROCESOS METABOLICOS**

### **1. Fenilcetonuria:**

Proceso que cursa con hipopigmentación, retraso mental y presencia de fenilcetonas en orina, en el que se observa con una frecuencia 5-10 veces superior a la población normal, una erupción similar a la DA.

### **2. Dieta histidina-insuficiente:**

Ocasiona en una alta proporción de los sujetos que la padecen (5 de cada 6 lactantes), una erupción eczematosa especialmente en edades inferiores a los 3 meses. El cuadro será reversible si se administra histidina a los pacientes.

### **3. Mucopolisacaridosis:**

En una reciente revisión de 22 casos de mucopolisacaridosis se detectaron 3 pacientes con un hábito cutáneo similar a la DA: xerosis, cutis escamoso y dificultad de movimiento como consecuencia de los depósitos de mucina en la epidermis y la dermis.

### **4. Enfermedad de Hartnup:**

Proceso que cursa con una dermatitis pelagroide que se agrava tras la exposición al sol con un rubor característico que sólo interesa las áreas expuestas. En este proceso hay una excreción excesiva de derivados indólicos del triptófano junto a otras anomalías bioquímicas.

## **C) ENFERMEADES GENETICAS**

### **1. Displasia ectodérmica anhidrótica:**

En tres casos publicados recientemente se ha observado una erupción eczematosa de predominio flexural, asociada a fiebre del heno y asma bronquial.

### **2. Síndrome de ausencia del brazo largo del cromosoma 18:**

INSLEY en 1967 describió un síndrome consistente en diversas anomalías esqueléticas con hipoplasia mediofacial, baja estatura entre otras, retraso mental, microcefalia y otras malformaciones del cartilago de orejas, cardíacas y genitales. Este proceso tiene una alta incidencia de DA.



### **3. Síndrome de Netherton:**

Se caracteriza por la asociación de eritrodermia similar a la atópica junto a crisis de prurito paroxístico, ictiosis lineal circunfleja y alteraciones en la gestación del cabello que se torna quebradizo a los pocos milímetros de su nacimiento como consecuencia de presentar tricurris invaginada o pelo de bambú.

## **D) DIVERSOS PROCESOS QUE CURSAN CON ERUPCIÓN ECZEMATOSA SIMILAR A LA DA:**

### **1. Histocitosis X o Enfermedad de Letterer--Siwe:**

Cutáneamente se aprecia una dermatitis eczematosa junto con equimosis y petequias.

### **2. Enteropatía por sensibilidad al gluten:**

COOKE en 1953 encontró entre los pacientes con hipersensibilidad al gluten, un 20% de casos que presentaban una erupción eczematosa y descamativa que interesaba principalmente cara, antebrazos, manos y piernas, con intensidad variable y estrecha relación con la severidad del cuadro digestivo y la esteatorrea, dependiendo directamente la ingesta o no de gluten.

### **3 Acrodermatitis enteropática:**

Ocasionalmente podemos observar en esta enfermedad un eczema exudativo con una distribución muy peculiar: interesa la región perioral, extremidades y área del pañal.

## **FORMAS ATÍPICAS DE LA DERMATITIS ATÓPICA**

Existen una serie de manifestaciones clínicas cutáneas que están relacionadas con seguridad con la atopia, aunque sean notablemente distintas del cuadro considerado como clásico. En el momento actual no podemos afirmar que estén ligadas directamente con la atopia pero podemos asegurar que se presentan asociadas con gran frecuencia.

Estas expresiones dermatológicas fueron denominadas como «formas atípicas» (TEMIME), «otras manifestaciones cutáneas de la atopia» o simplemente «dermatitis atópicas» (MALI) (219). En definitiva, dentro de estas formas características, procede destacar:

## **1. Queilitis descamativa:**

Reacción inflamatoria de los labios que suele iniciarse en la zona central del labio inferior y que posteriormente se extiende hasta interesar ambos. Es un proceso frecuente en niños de edades comprendidas entre los 3 y 10 años, con una cronicidad a veces exasperante durante años. Suelen mejorar muy poco con la corticoterapia tópica.

Los pacientes suelen referir sensación de dolor, escozor y sequedad de labios que les obliga a humedecerlos constantemente. Se aprecia una descamación furfurácea con fisuras perpendiculares. Ante este cuadro clínico hay que hacer diagnóstico diferencial con:

### **a) Quelitis actínicas:**

Propias de los adultos con profesiones que les obligan a la exposición a la intemperie.

### **b) Dermatitis alérgicas por contacto:**

Debidas a pastas dentífricas, cítricos y lápices que se succionan habitualmente entre otras causas.

### **c) Descamación persistente de los labios:**

Descrita por ROBERT DEGOS en pacientes con trastornos psiquiátricos, complejos, tic. etc.

Tan sólo cuando hayamos descartado otras etiologías podremos sospechar que estamos ante un signo de atopia, especialmente si se detectan antecedentes personales y familiares de enfermedad atópica.

## **2. Pitiriasis alba:**

Es un proceso extraordinariamente frecuente en la clínica dermatológica, con localización electiva en los niños a nivel de cara, frente, mejillas y área perioral, mientras que en los adolescentes y adultos, se observa preferentemente en caras externas de ambos brazos y región deltoidea. Recibe otros sinónimos como «pitiriasis simple de DARIER», «impétigo seco de SABOUREAU», «dartros volantes» y «paraqueratosis acromiante de DEGOS». Es más frecuente o por lo menos más ostensible en los sujetos morenos. Consiste en la aparición de unas placas de 10 a 20 cm de diámetro, a veces con un eritema discreto, cubiertas por una fina descamación fufurácea.

Aunque son numerosos los autores que la han relacionado con la atopia, se han sugerido otras causas etiológicas tales como el eczema seborreico y la estreptodermia por estreptococo beta hemolítico. Como factores desencadenantes y de mantenimiento, destacan los efectos climáticos extremos del sol, frío y viento, así como la acción de jabones entre otros más.

En resumen y sin negar otras causas etiológicas, creemos que en la



mayor parte de los casos, puede incluirse en la atopia como síntoma asociado. Recientemente ZAYNOUN y col. (553) han estudiado varios casos de pitiriasis alba extensa mediante técnicas de histopatología, histoquímica y microscopía electrónica. Llegaron a la conclusión que la hipopigmentación es debida a la reducción del número de melanocitos activos y que en la piel afectada existe una disminución en el número y tamaño de los melanosomas.

### **3. Pustulosis atópicas palmoplantares recidivantes:**

En los últimos años, la mayoría de los autores incluyen dentro de las pustulosis palmoplantares recidivantes, dos cuadros clínicos perfectamente definidos: la psoriasis pustulosa tipo BARBER y las bacterídes pustulosa de ANDREWS.

Sin embargo y desde el punto de vista clínico, existe una tercera forma de origen atópico muy similar a la de ANDREWS, que en los niños se extiende a los dedos de los pies originando verdaderas ampollas. La sospecha de atopia aumenta, ante una pustulosis palmoplantar recidivante que coexiste con alteraciones flexurales, síntomas atópicos clásicos (asma, rinitis, etc.) y ausencia de antecedentes tanto personales como familiares de psoriasis, focos sépticos y alteraciones analíticas.

### **4. Eczema de manos:**

Es clásico el concepto de que la DA del lactante y del niño no afecta las manos y los dedos ya que habitualmente el proceso se detiene en las muñecas. Sin embargo GRACIANSKY llamó la atención sobre la posible afectación de los dedos, especialmente al pulgar, hasta en un 16% de los niños atópicos. Parece que el factor desencadenante y de mantenimiento sería la succión reiterada.

Recientemente se ha llegado a la conclusión que un número elevado de pacientes diagnosticados de eczema de manos, dermatitis de contacto y dermatitis del ama de casa, son realmente pacientes atópicos (158). Naturalmente antes de llegar a esa conclusión se precisa una encuesta minuciosa y la realización de test epicutáneos.

El eczema de manos atópico no tiene una clínica bien definida, aunque sea sugestiva la presencia de placas líquenoides a nivel de las prominencias articulares de las falanges, metacarpianos y borde interno de la mano, así como la existencia de perionixis con surcos de BEAU ungueales.

### **5. Dishidrosis:**

Desde hace años se viene observando con frecuencia, cómo los atópi-

cos pueden desarrollar brotes de dishidrosis en manos y caras laterales de los dedos. Se ha llegado a plantear incluso, que muchos de los brotes dishidrótricos fuesen el equivalente de la DA. Algunas revisiones demuestran que los pacientes con dishidrosis presentan simultáneamente asma bronquial y antecedentes familiares del proceso atópico. Es aconsejable por tanto, ante casos de dishidrosis de manos y pies, pensar entre otras etiologías en la atopia, buscando rasgos clínicos, analíticos y antecedentes familiares que confirmen o descarten esa sospecha.

#### **6. Pulpitis digital crónica:**

Es un proceso relativamente frecuente en niños, con un curso muy prolongado y prurito, que consiste en la aparición de placas eritematosas, ligeramente descamativas, localizadas exclusivamente en dedos de manos y pies, aunque en ocasiones pueden superar estas áreas, sobre todo en el caso de los pies, interesando las plantas. Se aprecia una piel seca, fina, brillante y discretamente fisuraria.

Hay que descartar otras etiologías más habituales como son la dermatitis de contacto por irritantes primarios y por usura (niños que juegan habitualmente con tierra, arena, etc.), para poder sospechar con certeza en la atopia como causa del cuadro.

#### **7. Eczema numular:**

Muchos autores lo consideran una forma independiente de eczema. Su etiología es un tanto imprecisa y discutible, tiene un curso variable, con aparición repentina de las lesiones que evolucionan por brotes sucesivos con crecimiento excéntrico, tendencia a la cronicidad (meses o años) y exacerbaciones acompañadas de prurito y rascado intensos. Consiste en placas redondeadas de varios centímetros de diámetro, numerosas y por lo general simétricas, localizadas en planos de extensión de miembros superiores e inferiores, espalda y región glútea. Reconoce también diversas etiologías como son las reacciones en «ide» de los eczemas microbianos agudos de las piernas tras la aplicación de medicamentos de uso tópico como pueden ser sulfamidas, neomicinas y mercuriales, sobre áreas exudativas; infecciones de origen estreptocócico y estafilocócico e incluso virales; la incapacidad para neutralizar los álcalis; etc. Desde hace algunos años se sospecha también la existencia de una relación íntima entre este proceso y la atopia como manifestación única o asociada a otras expresiones atópicas.

#### **8. Prúrigo simple:**

El prúrigo simple o prúrigo estrófulo infantil, en su manifestación agu-



da, constituye realmente un síndrome o patrón reaccional cuya causa más frecuente suelen ser las picaduras de insecto (mosquitos, chinches, pulgas) como sugiere ROOCK, así como la existencia de parasitosis intestinal (áscaris y oxiuros). Sin embargo GARCIA PEREZ y JAQUETI encontraron manifestaciones de atopia en algunos casos. Clínicamente el proceso consiste en la aparición de pequeñas pápulas que en su porción superior presenta una vesícula pequeña que no suele verse ya que el intenso prurito que aqueja al paciente le obliga a un rascado enérgico, erosionando la lesión y cubriéndola de una costra. Su localización más frecuente es el tronco, glúteos, superficies de flexión y extensión de los miembros. El proceso afecta especialmente a los niños en edades comprendidas entre 3 y 8 años.

### **9. Neurodermitis crónica circunscrita:**

Entidad conocida también como *Liquen simple de VIDAL*, es un proceso más frecuente en mujeres y suele surgir en placa única, aunque a veces se puede presentar con más de una lesión. En la mitad de los casos aproximadamente, encontramos antecedentes personales o familiares de atopia. Son placas más o menos ovaladas, de bordes precisos, con la piel engrosada y los pliegues interpapilares muy marcados, que aíslan pápulas de aspecto poligonal hiperpigmentadas, en las que no se aprecia eritema ni vesiculación. A veces a consecuencia del rascado intenso pueden erosionarse y cubrirse por costras. Su localización de elección suelen ser las áreas de roce y de fácil acceso al rascado. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la dermatitis seborreica, psoriasis en placa y liquen ruber plano.

### **10. Liquenificación gigante:**

Es una variante del proceso anterior, pero con placas de considerable espesor y aspecto verrugoso. Su relación con la atopia es la misma del cuadro anteriormente descrito.

### **11. Prúrigo nodular:**

El *prúrigo nodular de HYDE*, también conocido como *liquenificación circunscrita nodular de GAY PRIETO* en la bibliografía española, es una reacción cutánea poco frecuente, que interesa especialmente a mujeres de edad media o próxima a la menopausia, con un número de lesiones muy variable y un síntoma cardinal y dominante como es el prurito feroz que le induce a un rascado muy intenso en cualquier momento. La lesión elemental es una pápula voluminosa, semiesférica, cubierta de escamas o de costras hemorrágicas sobre las erosiones, de evolución crónica y localización electiva son los miembros superiores e inferiores, pudiendo persistir muchos

años o por el contrario regresar dejando una cicatriz residual. Histológicamente se aprecian entre otras alteraciones dermoepidérmicas, una hipertrofia e hiperplasia notables de los troncos y fibras nerviosas. En fases más avanzadas existen degeneraciones de los cilindroejes que van quedando vacíos. Su etiología es desconocida, pero se ha observado la coexistencia con lesiones de neurodermitis, prurigo, urticaria severa junto a manifestaciones asmáticas y riniticas.

MIYACHI y col. (327) encontraron una relación entre atopía y prurigo nodular significativamente superior a la de la población general lo cual puede indicar que el prurigo nodular coexiste con un fondo atópico en su patogénesis, lo que explicaría que tenga una sensibilidad mayor a los agentes externos.

## **12. Otras asociaciones:**

MARKS (306) estudió un caso de DA que presentaba una mononucleosis infecciosa complicada con eczema herpético. La investigación inmunológica puso de manifiesto una inmunidad humoral normal junto a una depresión de la inmunidad celular durante una fase aguda de la enfermedad. El autor sugiere que la depresión de la IMC estaría provocada por la mononucleosis infecciosa lo que precipitaría el desarrollo del eczema herpético, proceso que surge con cierta frecuencia como complicación en la evolución de la DA y que podría deberse a infecciones por herpesvirus *hominis* tipo I y II. En algunas ocasiones puede surgir una gingivoestomatitis herpética primaria (490).

Los individuos afectados de DA están predispuestos a padecer sobreinfecciones virales (verrugas vulgares, herpes y vacuna) y en ese sentido recuerdan a los pacientes inmunodeprimidos. Ultimamente se ha llamado la atención a cerca de las asociaciones entre DA y molluscum contagiosum y más excepcionalmente con el virus de Orf (102). Se ha observado una lesión inicial de tipo botriomicoma a nivel del mentón de una paciente con DA, que ocho días más tarde se produjo la satelización surgiendo múltiples elementos de pequeño tamaño en rostro y manos encontrándose en esas lesiones virus de Orf.

REBHUM describió un caso en el que se presentaban varias enfermedades con fenómenos inmunes imbricados. El paciente padecía un síndrome atópico (DA con ERA asociada e IgE alta) y sucesivamente fue presentando rectocolitis ulcero-hemorrágica, esclerodermia tipo morfea, artralgias, síndrome de RAYNAUD y por último una sarcoidosis.

Como curiosidad, FREGERT y col. (132) describieron un caso de DA y vitiligo en el que observaron cómo en las áreas de acromia nunca se producía eczema. Dichas zonas reaccionan de manera diferente a la aplicación de histamina intradérmica en comparación con áreas indemnes de vitiligo.



Al revisar las historias de 16 niños afectos de síndrome nefrótico, se observó que todos los casos salvo dos, tenían historias clínicas sugestivas de alergia. En 8 de los pacientes se encontró IgE alta, en 7 antecedentes familiares de atopía y en 4 existía una DA clínicamente evidente. Por todo ello cabría pensar que el síndrome nefrótico esté relacionado con la atopía de alguna forma (307).

La dermatitis perioral también ha sido considerada como una manifestación más de atopía (346). WINKELMANN y RAIKA han descrito cinco casos de enfermedad de HODGKIN con DA asociada en pacientes de la Clínica de Mayo a lo largo de 25 años (541). Todos los casos de HODGKIN eran del mismo tipo: esclerosis subnodular. Por ello y aunque es raro que ambos procesos se presenten simultáneamente en el mismo paciente, los autores recomiendan no descuidar la exploración de adenopatías en los adultos con DA.

Algunos autores continúan insistiendo en una mayor frecuencia de parasitosis intestinal en los pacientes afectos de DA (345). Sin embargo las revisiones más recientes no confirman esa idea y nuestra propia experiencia tampoco (123).

## LOCALIZACION TOPOGRAFICA MAS FRECUENTE DE LA DA

KORTING (274) llevó a cabo una revisión de las localizaciones preferentes de la DA encontrando que las áreas más afectadas son pliegue antecubital, cuello, huecos poplíteos y rostro. Los resultados fueron los siguientes:

• Pliegue antecubital.....	78'9%.
• Cuello .....	52'4%.
• Huecos poplíteos .....	42'1%.
• Rostro .....	39'5%.
• Dedos de las manos.....	32'4%.
• Nuca .....	28'5%.
• Articulaciones de las manos .....	26'4%.
• Frente .....	13'5%.
• Tórax.....	12'4%.
• Cuero cabelludo .....	11'3%.
• Dedos de los pies .....	11'3%.

PATTERSON Y HARRIS (374) estudiaron durante 15 años, un grupo de macacus rhesus adultos, normales y otro de asmáticos (asma mediada por IgE). Del grupo asmático dos monos desarrollaron una dermatitis con pruri-

to generalizado, crónico, en todo similar a la DA; con las siguientes características:

1. Lesiones cutáneas recurrentes con predominio flexural, descamativas, engrosadas y liquenificadas.
2. Los síntomas tanto objetivos (lesiones cutáneas) como subjetivos (el prurito), disminuían con la administración de esteroides para reaparecer al suspender el tratamiento.
3. Sistemáticamente presentaban impegiginizaciones severas, en las áreas excoriadas por el rascado que cedían fácilmente al tratamiento pero tendían a la recidiva.
4. Biopsias cutáneas inespecíficas.
5. No encontraron alteraciones de los niveles de las restantes inmunoglobulinas ni en las respuestas linfocitarias a la PHA. Tan sólo detectaron niveles elevados de IgG frente a los Ag áscaris igual que en los otros monos asmáticos.

## **IMPORTANCIA DE LA ALERGIA ALIMENTARIA EN LA PATOGENIA DE LA ATOPIA**

Para algunos autores, la atopia parece ser un factor fundamental en la alergia alimentaria (334) y su diagnóstico debe apoyarse en tres criterios:

1. Existencia de antecedentes personales atópicos (DA, asma, rinitis vasomotora o polinosis).
2. Test cutáneos positivos a los neuromoalergenos habituales.
3. Nivel de IgE superior a lo normal.

Unos autores consideran suficientes para establecer el diagnóstico de atopia la presencia de 2 de los 3 criterios. Por el contrario otros han propuesto la realización de un screening basado sobre todo en los valores de IgE específica a los alergenios naturales. KJELLMAN y col. (336) han establecido la aparición de intolerancia a las proteínas de la leche de vaca en un 22'9% de los niños que tienen ambos padres atópicos. En estos niños y en las edades comprendidas entre 1 y 8 años, el diagnóstico de atopia es frecuente y en el 83% de los casos se encuentran elevaciones de la IgE. Sin embargo en los adultos, los antecedentes atópicos personales sólo se detecten el 63%, los test inhalantes positivos sólo se encuentran en el 66% y la elevación de la IgE tan sólo en un 46'5% de los casos.

En los sujetos portadores de DA, la presencia de IgE específica a los alimentos es 2 veces más frecuente que en los casos de alergia alimentaria clínica. Hay que tener presente, sin embargo, que la atopia no constituye exclusivamente un riesgo de alergia alimentaria ya que se ha comprobado que:



a) Un caso de cada 9 de alergia alimentaria carece por completo de signos atópicos.

b) No existe correlación entre la respuesta IgE y la respuesta alimentaria clínica (prueba de provocación).

FERGUSON y col. (114) estudiaron la posible interrelación existente entre atopia paterna, alimentación materna, dieta precoz de alimentos sólidos y grado de eczema, observando:

1. Una variación significativa del grado de eczema en relación con la atopia paterna y con la introducción de los alimentos sólidos en los 4 primeros meses. Esos niños tuvieron 2 veces y media más eczema que los niños que no tenían padres atópicos, ni alimentación sólida precoz. El grado de eczema aumentó en proporción casi directa al número de alimentos sólidos de diferentes tipos y a la precocidad de introducción de éstos.

2. La alimentación materna no tuvo efectos significativos sobre el grado de eczema.

De este estudio puede extraerse como conclusión que el grado de eczema se ve influenciado de manera decisiva por la atopia paterna y la diversidad de alimentos en la primera dieta.

Es frecuente en algunas escuelas de Alergología insistir en la alimentación como una etiología simplista de la DA. Así se considera que la leche, los huevos y el pescado azul, serían las causas más frecuentes del desencadenamiento del cuadro, actuando como alérgenos fundamentales. Dan una importancia relativa a los factores psicológicos y ambientales. Son numerosos los autores que sugieren esta etiología como causa fundamental de la DA. No obstante lo que nos sorprende de algunos estudios es la alta frecuencia de la alergia alimentaria cuando se utiliza como medio diagnóstico el prick-test (345). Esta técnica es poco fiable especialmente en el proceso que nos ocupa y el momento actual se considera que no debe ser la única que se emplee ya que puede proporcionarnos altos porcentajes de positividades que no son más que falsos positivos, frecuentes por otro lado en este proceso. Así CLEMENTE POLLAN y col. (74), estudiaron los niveles de las diferentes inmunoglobulinas en 20 pacientes con DA y encontraron valores dentro de la normalidad de IgA, IgG e IgM; aumento del nivel sérico total de la IgE en 12 casos (60%) y demostraron la existencia de IgE específica en Ag alimentarios comunes en 18 pacientes (90%), mientras que el prick-test solamente fué positivo en 9 casos (45%). Como conclusión este grupo de trabajo, propone el RAST como la prueba de mayor fiabilidad diagnóstica. Recientemente se ha demostrado en un sujeto que trabajaba con especias en la industria alimentaria, el desarrollo de un proceso asmático por inhalación del polvo de dichas especias (497). Mediante RAST se demostró la presencia en suero de IgE específica frente a algunas de las sustancias que manejaba.



Parece habitual que en la DA existan Ac séricos específicos a los alimentos. Dichos Ac pueden ser demostrados mediante test de precipitación y test cutáneos, pero existen dudas de su significado ya que:

1. Si eliminamos de la dieta los alimentos que hacen positivos estos test, es raro que los pacientes experimenten mejoría clínica.

2. Los niños sanos, suelen dar reacciones positivas a esos mismos alimentos.

El papel de una supuesta alergia alimentaria en la DA es pues un aspecto controvertido de la enfermedad. RATNER y col. (404) comunicaron el hallazgo de complejos inmunes circulantes en estos pacientes tras una provocación con alimentos y observaron en la mayoría de estos pacientes una intolerancia alimentaria al someterlos a dietas de eliminación y reexposición. Por ello aconsejaban dos medidas para disminuir la frecuencia de los brotes y la severidad de los síntomas de la DA:

- a) Ante la sospecha de intolerancia alimentaria, someter los pacientes a una dieta rotatoria limitada a aquellos alimentos considerados como seguros, lo que deberá conducir a la mejoría del cuadro.

- b) Administrar diariamente Cromolyn vía oral que mantenga su efecto durante las primeras semanas del tratamiento.

JACKSON y col. (217) estudiaron la absorción intestinal en pacientes con DA pura y con DA asociada a alergia alimentaria. Para ello utilizaron moléculas de alto Pm como son las de polietilenglicol. En ambos grupos de enfermos pudieron comprobar que existía una absorción significativamente superior a la que tienen los individuos normales. Al determinar la eliminación urinaria, detectaron moléculas de polietilenglicol a las 12 y 24 horas, lo cual hace pensar que la alteración de la permeabilidad intestinal se encuentra localizada en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

La importancia de los alimentos en la DA y su papel en el desencadenamiento del proceso, ha sido un tema de discusión en todas las investigaciones realizadas sobre la enfermedad atópica. Así algunos autores se han planteado como meta, averiguar si la atopia es un mero acompañante de la DA, o si por el contrario es la causa o al menos un factor claro de empeoramiento (5). Por ello aconsejan que cuando se detecten reaginas específicas a algún alimento debe instaurarse una dieta exenta de él durante varios meses pues en un tercio de los casos se ha observado la aparición nuevamente de síntomas después de transgresiones dietéticas o de provocaciones controladas. Esos síntomas consisten fundamentalmente en brotes de DA, casi en igual proporción de urticaria y ya a mucha diferencia asma, edema angioneurótico de Quincke, vómitos y anafilaxia, lo cual sugiere que el papel de las reaginas en el determinismo de la DA podría consistir en la aparición progresiva de vasodilatación, eritema, edema y prurito, que darán



lugar unas veces a urticaria y otras, cuando el prurito y el rascado consecutivo se prolongan, a una dermatitis que ya no es de aparición inmediata ni de evolución fugaz y que sería la DA. El nexo de unión entre la DA y la existencia de hipersensibilidad alimentaria podría ser el prurito. Tiene sumo interés saber el tiempo que tardan en aparecer los síntomas clínicos tras las transgresiones o provocaciones controladas, ya que sabemos que:

1. Las reacciones clásicamente atópicas como la urticaria, la anafilaxia y los vómitos, aparecen rápidamente.

2. Los brotes de DA surgen en el plazo de 24 a 48 horas después de ingerido el alimento.

Sin embargo en los 2/3 restantes de la población con DA, no se observan síntomas de recaída tras las exposiciones aisladas a los alimentos frente a los que poseen reagentes específicas, lo cual no tiene explicación y aunque no es igual que sean exposiciones aisladas que diarias, puede colegirse que la alimentación no es un aspecto básico en este proceso. Se ha observado desde luego que manteniendo la dieta de exclusión un mínimo de varios meses, con una media de 2 años, plazo de desaparición de evidencias de reagentes en el suero, los resultados son satisfactorios en la mayoría de los casos. Por tanto y aunque la atopia no explica todas las características de la DA en lo que hace referencia a la localización de las lesiones, existencia de dermatografismo blanco, alteraciones de las respuestas vasculares, etc., no debemos pasar por alto la investigación de sensibilizaciones específicas pues los resultados serán muy superiores en esos casos si se hace un tratamiento sintomático y específico combinados.

Algunos autores han llamado la atención sobre aparentes mejorías clínicas y normalizaciones de las cifras de IgE séricas así como de la eosinofilia absoluta en los pacientes con DA, cuando han sido sometidos a dietas de Ag alimentarios (91). Sin embargo la presencia de Ac en el organismo de los pacientes atópicos no parece que sea el agente desencadenante del proceso, tan sólo reflejará el paso inadecuado de Ag al organismo por fallos en la permeabilidad intestinal superiores a los de la población normal.

Para algunos autores, el papel de los alérgenos específicos en la patogenia de la DA queda confirmado por el efecto de un alimento determinado, en ciertos casos de DA infantil (140). La frecuencia conocida de estos alimentos en el eczema infantil se ha estimado del 25%. Hay un estudio interesante de SEDLIS que utilizando el huevo en 27 pacientes con DA que tenían sensibilidad cutánea a este alimento encontrando que el 25% no tenía ninguna reacción, el 20% hizo eczema y un 64% desarrolló urticaria-angioedema. HALPERN (165) en un estudio muy amplio sobre 1953 pacientes, demostró que la sustitución de la soja o leche materna por fórmulas de leche vacuna maternizada, en los 6 primeros meses de la vida y con independencia de los antecedentes familiares de alergia, no modificó



la frecuencia de presentación de alergia infantil incluida la DA. Por el contrario MATHEWS (310) en un grupo de neonatos de bajo riesgo alimentados exclusivamente con soja o leche maternizada tuvieron una frecuencia de DA menor en el periodo de 6 a 12 meses, concretamente un 15% en comparación con el 47% del grupo control. HAMMAR (169), comunicó un estudio realizado en 81 niños afectados de DA, de sumo interés. Los sometió a un test de provocación oral con leche de vaca y cereales. Todos los pacientes tenían menos de 5 años de edad. Solamente en 15 se observó una exacerbación del proceso al segundo o tercer día del inicio de las pruebas.

Se ha estudiado la incidencia que existe de respuestas prick-test positivas a leche de vaca, huevos de gallina y trigo en pacientes con DA infantil (356). Prestaron especial atención a la posible relación que tuviese la aparición de la dermatitis con la incorporación del alimento en cuestión en la dieta del niño. Sólo consideraron positiva la respuesta que tuviese al menos la mitad del tamaño que la obtenida con hidrocloreto de histamina al 1:100. Comprobaron que se obtenían positividades con mayor frecuencia en los niños que padecían eczema antes que el alimento estudiado hubiese sido introducido en la alimentación habitual del paciente. Por lo tanto, de considerar fiable que el test cutáneo positivo demuestre la existencia de una alergia, habría que admitir que las alergias se desarrollan bien por vía de la leche materna, por contacto cutáneo directo o por vía uterina, lo cual plantea serias dudas para ser aceptado.

La precocidad del comienzo de algunos casos de DA hizo que se tratara de buscar una correlación entre el proceso y el inicio de la lactancia artificial (137). De esa forma se encontró:

1. Un 46% de los casos en los cuales el debut coincidía con el comienzo de la lactancia artificial o al mes siguiente como muy tarde, como ocurría con las proteínas de la leche de vaca, el pescado y los huevos.

2. Uno de cada 5 casos de DA habían comenzado antes de la lactancia artificial. En muchos de ellos se detectaron con anterioridad a la alimentación externa, la presencia de reaginas para estos alimentos. Esto iría en contra de la creencia de que estas sensibilizaciones tuviesen un papel importante en el determinismo de la DA. Sin embargo no se descarta que influyan, potenciando la dermatitis, como sensibilización sobreañadida.

3. Como caso aparte se considera aquellos pacientes con síntomas manifestados inmediatamente después de la primera ingestión aparente de leche, huevos o pescado. El número de casos es pequeño pero los síntomas son tan intensos que evidencian la existencia previa de reaginas específicas para estos alimentos.

Puesto que las reaginas no parecen que puedan atravesar la placenta, sólo existen dos posibilidades teóricas:



a) La existencia de Ac reagénicos preformados, sin estímulo antigénico previo, lo cual es inadmisible.

b) Un estímulo antigénico previo inaparente, por el paso del Ag através de la placenta o de la leche materna. Se ha podido comprobar (137) que este era el caso de 4 niños con lactancia materna exclusiva y DA iniciada antes del primer mes de vida, con evidencia de reaginas contra el huevo. En ellos la supresión del alimento a la madre y su reintroducción hacían desaparecer o reaparecer la dermatitis en el curso de las horas siguientes.

Debe pues buscarse la posible presencia de reaginas, al menos para estos 3 alimentos, que al parecer pueden ser vehiculizados por la leche materna y sensibilizar por esa vía.

La idea de que la alergia alimentaria juega un papel importante en la etiología de la DA está muy arraigada en algunos grupos de investigación, desde que GRULEE y SANFORD en 1936 comprobaron que los niños alimentados con leche materna tenían una incidencia 3 veces menor de eczemas que los alimentados artificialmente. Quizás la razón de que no exista acuerdo en el papel que desempeña la alergia a alimentos en la DA, sea la dificultad que existe para eliminar de la dieta del niño alimentos tan importantes en esa etapa de la vida como son la leche y los huevos. Parece haberse demostrado que la alimentación con leche de soja así como la total exclusión en la dieta de la leche de vaca, la carne y los huevos, en niños hasta 6 meses de edad, disminuye la incidencia de eczema y asma en los grupos de alto riesgo.

ATHERTON y col. (15) pudieron comprobar que con una dieta libre de huevos y leche disminuía significativamente la severidad del eczema en niños de 2 a 8 años de edad.

BUSINCO y col. (55) sometieron los niños con DA severa a una dieta de exclusión de leche y huevos durante 4 semanas y obtuvieron una mejoría del eczema en un 80%, no influyendo la severidad del cuadro en la respuesta a la dieta, pero además observaron un dato de sumo interés: los niños que mejoraron eran por lo general los que habían tenido un periodo de lactancia materna más largo.

Para estudiar la posible influencia de la leche de vaca durante los primeros meses de la vida, en la aparición de enfermedades alérgicas, ZANUSSI y col. (552) seleccionaron varios pacientes recién nacidos cuyos padres fuesen ambos atópicos como grupo de alto riesgo. Los alimentaron con leches de distintas naturalezas y después de 6 meses de seguimiento, con evaluaciones clínicas periódicas, dosificaciones de IgE y otras pruebas de laboratorio. No observaron diferencias entre los diversos grupos en cuanto al tipo de leche administrada.

En un estudio reciente (277) muy cuidadoso, con métodos a doble ciego y valoración de algunos de los factores que podían inducir a error en los



estudios precedentes (raza, edad, etc.) parece demostrarse que la lactancia materna prolongada y el retraso en la introducción de alimentos sólidos no protege al menos aparentemente, contra el desarrollo del eczema atópico.

PARISH y CHAMPION (364) aconsejan desechar en principio la idea de que la alergia juega un papel primordial en desarrollo de la DA. Con ello se evitarán una serie de investigaciones exhaustivas y la instauración de tratamientos inadecuados por suponer que la alergia, tiene una gran trascendencia en el proceso. Además destacan que:

1°. Los test cutáneos intradérmicos y los prick-test no tienen una importancia excesiva y pueden revestir cierto peligro.

2°. Un test cutáneo positivo no puede ser considerado como prueba y ni siquiera como evidencia de que la sustancia se la causante de la dermatitis. Continúa siendo mucho más práctico en esta afección la realización de una historia clínica bien detallada.

3°. Sólo cuando las exacerbaciones periódicas del prurito se asocian en relación causa-efecto con la ingestión, inhalación o contacto con un alérgeno, las pruebas cutáneas pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, pero debemos tener en cuenta que un resultado negativo del test no lo excluye.

4°. La desensibilización específica sólo estará justificada si es imposible evitar el contacto con el alérgeno. En esos casos sólo debemos esperar mejorías pero no la curación completa de la enfermedad.

5°. Respecto a la eficacia de la desensibilización o hiposensibilización, procede resaltar que:

- a) Es muy efectiva en la fiebre del heno.
- b) Es mucho menos eficaz en el asma atópico.
- c) En la DA su eficacia es muy discutible y debe tenerse presente el poderoso efecto psicoterápico que tienen las sustancias administradas en inyectables, lo cual asociado con los periodos de remisión del proceso por su propia evolución, podría dar la impresión de falsas curaciones.

6°. Las alergias a alimentos deben ser cuidadosamente observadas y valoradas mediante periodos de evitación seguidos de reexposiciones controladas ya que en los lactantes atópicos es rara la alergia a la leche y sin embargo la proporción de test cutáneos positivos a ella es alta (361).

Al revisar la literatura, encontramos una enormidad de estudios que han tratado de apoyar o refutar la idea tan generalizada de restringir la leche de vaca en los pacientes con DA. En todos esos trabajos pueden encontrarse uno o varios fallos, que van desde errores en la selección de los pacientes y en los criterios diagnósticos, hasta seguimientos inadecuados, etc. La inclusión en el tratamiento de la DA de supresión de determinados alimentos, aún después de haber recibido el apoyo de algunas publicacio-



nes espectaculares incluso (15) (169), debe ser rechazada en principio, pues la experiencia clínica nos dice que solamente una proporción relativamente escasa de pacientes con DA tienen exacerbaciones relacionadas con alérgenos por ello no debe restringirse ningún tipo de alimento durante el tratamiento de la enfermedad a no ser que se observe una relación causa-efecto bien establecida. Nosotros nunca hemos establecido a priori un tratamiento con restricciones alimentarias y el resultado ha sido positivo habitualmente (124).

RUBIO y col. (438) tuvieron la oportunidad de estudiar 82 varones adultos con DA, encontrando 19 sin sospecha clínica de sensibilización alimentaria (pasaban algunos meses asintomáticos con dieta libre) y 54 con lesiones permanentes a los que practicaron pruebas al huevo, leche, pescado, harina y frutos secos. Las pruebas fueron negativas en su mayoría y sólo tuvieron positividades en 6 casos. Los 54 siguieron dieta de exclusión alimentaria pero la mayoría no observó ninguna mejoría. Solamente 3 de los 82 pacientes presentaron correlación entre los alimentos y la desaparición o inducción de la DA.

HANIFIN (181) hizo una revisión de algunos conceptos nuevos y otros antiguos, en relación con el papel que desempeñan en la DA los factores dietéticos. Este autor destaca dos puntos de controversia:

1. El uso de aceites insaturados en estos niños tras la descripción previa de que estos pacientes tenían una disminución de los ácidos grasos insaturados séricos.

2. El papel de la alergia alimentaria en la patogénesis de la DA.

En conclusión HANIFIN aconseja que dado lo difícil de las dietas de eliminación, éstas deberán estar reservadas para aquellos niños que no mejoran con la terapia convencional.

## **EXPLORACION DE LA ALERGIA ALIMENTARIA EN LA DA**

Hay numerosos estudios que tratan de dilucidar el papel que desempeña la IgE sérica total y la IgE específica frente a una serie de alimentos, en el desencadenamiento de la clínica de la DA.

Se han propuesto las siguientes técnicas de exploración:

1. PRICK-TEST (pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata) con lecturas a los 10 y 20 min. Se consideran resultados positivos el de dos prick sucesivos al 1:1000 iguales o mayores al de la histamina control.

2. INTRADERMORREACCION: Igualmente se consideran positivas las pruebas al 1:1000 equivalentes o mayores que las de la histamina control.

3. RAST (test de radio-alergo-sorbencia): se valoran como positivos,

valores superiores a 0'5 U/ml. Hay que tener presente que el único tipo de pescado que disponemos actualmente para esta prueba es el bacalao y en frutos secos la avellana.

Se han realizado correlaciones entre las pruebas cutáneas (prick-test e intradermorreacción) y los valores del RAST. Se obtuvieron los siguientes resultados:

#### PRICK-TEST

Ovoalbúmina .....	20'6 %.
Leche y sus proteínas .....	24'3 %.
Pescado blanco (bacalao) .....	17'24%.
Cereales .....	13'79%.

#### RAST (IgE específica)

Huevo .....	79'3 %.
Leche .....	37'9 %.
Pescado .....	27'58%.
Frutos secos .....	37'93%.

Al correlacionar los resultados se vio que:

1. El 100% de los prick-test que eran positivos, también tenían un RAST positivo.
2. El RAST era un proceder más fiable.

Sometiendo a todo el grupo de pacientes a dietas totales o parciales según fuesen poli o monosensibilizados y después de aplicadas, no puede obtenerse:

A) Un 93% de evolución favorable, eliminándose el uso de los corticoides.

B) Un 7% no mejora su cuadro cutáneo, aunque sí se beneficia de no tener necesidad de usar esteroides tópicos o parenterales.

De todas formas la valoración sobre resultados favorables de cualquier dieta tiene el inconveniente de la subjetividad. A la vista de los resultados de este estudio se extraen las siguientes conclusiones:

1ª. La exploración al huevo debe hacerse mediante RAST pues no se correlacionan bien con test cutáneos.

2ª. El pescado sí tiene buena correlación, pero en el RAST sólo disponemos del bacalao.

3ª. En la leche, existe una mala interrelación, lo cual tiene dos explicaciones:

- a) La existencia de diferentes proteínas en su composición, lo que



determina que los Ag que utilizamos en la exploración no fuesen los idóneos frente a los que el individuo esté sensibilizado.

b) Que la reacción no esté mediada por la IgE.

WALSH (524), propuso un método para investigar la alergia en los alimentos en la DA. Utilizó el patch-test y encontró algunos pacientes con positividades en los que las pruebas de evitación y reexposición a dichos alimentos lo confirmó. Posteriormente estudió una posible intolerancia de la DA al ácido cítrico y málico también mediante el patch-test (525) y pudo observar una mejoría notable del proceso al eliminar los alimentos que tenían altas concentraciones de ambas sustancias y empeoramiento al volver a administrarlas.

UGAZIO y col. (510) sugieren el método ELISA como mucho más específico que el RAST para diagnosticar la alergia a la leche de vaca en niños con DA. Dicha alergia podría estar mediada por los Ac reagínicos del tipo IgE y su confirmación mediante el RAST que utiliza Ac marcados podría no ser fiable ya que esa técnica se ve interferida por los niveles elevados de otros Ac distintos a la IgE pero con igual especificidad. Para ello los autores sugieren realizar ambas técnicas, RAST y ELISA juntas ya que sobre todo el segundo método permitiría diagnosticar algunos casos entre los que se vería incluido el cuadro al tener síntomas retardados tras la provocación con leche.

La evaluación de la incidencia de las pruebas cutáneas positivas en la DA es algo compleja, ya que existen falsas positividades atribuidas a la hiperreactividad cutánea y a la liberación de histamina inespecífica.

Un ejemplo evidente de que existen falsos positivos, serían las pruebas positivas a alimentos que un niño no ha tomado nunca. Esto ocurre especialmente con los huevos y muy frecuentemente con el pescado. También se ha visto con la leche de vaca en niños que han seguido una lactancia materna rigurosa. En este grupo un tanto especial, suele ser la norma la aparición de síntomas alérgicos a veces violentos, tras la ingestión de ese alimento por primera vez. Lo único que esto sugiere es la presencia de reagentes como consecuencia de contactos previos e inaparentes con el Ag en cuestión. Dichos contactos sólo serían posibles a través de dos vías. La lactancia materna y el paso transplacentario. Para evitar esas dudas así como los falsos negativos por hiporreactividad cutánea o por escasa fiabilidad del Ag, las positividades de las pruebas cutáneas deben comprobarse por el P-K y el RAST.

El P-K debe hacerse con una serie control de negatividades con Ag inyectado sobre el punto de transferencia, utilizando suero del enfermo calentado 4 horas a 56° para destruir la actividad reagínica. En cuanto a la valoración de las positividades se sugiere considerar como tales:

1. El prick-test sólo de 3+ y 4+.

2. El P-K, los de 2+, 3+ y 4+.

3. En el RAST tan sólo los de clase, 2, 3 y 4.

Siguiendo estas directrices, se han estudiado pacientes con DA (98) con los siguientes resultados:

a) Leche y sus proteínas (alfa-lactoalbúmina, lactoglobulina bobina y seroalbúmina bobina): se obtuvieron reaginas para ella en el 25-30% de los casos.

b) Huevo y ovoalbúmina-ovomucoide: se tuvieron evidencias de la presencia de reaginas en el 50% por P-K y en el 70% por RAST. El prick-test y la intradermorreacción no son específicas.

c) Pescado: aunque el único Ag de que se dispone para el RAST es el bacalao, se obtuvieron resultados del 83% en el P-K y del 58% en el RAST.

d) Inhalantes (Dermatophagoides y polvo): practicado en la DA sin clínica respiratoria se obtuvieron los siguientes resultados: RAST 56% al polvo y 72% al Dermatophagoide; la intradermorreacción al polvo es criticable por tener cierto grado de inespecificidad pero el P-K fue positivo en el 90%.

En resumen, la leche y sus proteínas dan resultados poco fiables a las pruebas, los huevos dan más fiabilidad en la técnica del RAST, el pescado con el P-K y los inhalantes con el RAST para los Dermatophagoides y sobre todo el P-K.

Debemos tener presente que la barrera intestinal no es completamente impermeable a las macromoléculas y por lo tanto los individuos con una predisposición especial para fabricar IgE son candidatos a tener una patología cutánea, pulmonar o intestinal.

Con independencia del mecanismo de acción de los alimentos u otros alérgenos para producir patología, algunos afirman que si a los pacientes se les priva de dichos alérgenos se observa mejoría. Estos autores aconsejan introducir una dieta de exclusión alimenticia con buenos resultados. Creen que las IgE e IgG<sub>4</sub> específicas sí juegan un papel en la patogenia de la DA.

Algunos autores (388) consideran que las dietas de eliminación adecuadas pueden ser extremadamente importantes en el tratamiento del paciente eczematoso. En algunos casos pueden incluso, identificar los alimentos precipitantes y al menos alivian la aprehensión de los familiares de que algo fácilmente controlable es el causante de la enfermedad. Dichas dietas estarán basadas en la propia experiencia del enfermo o de sus padres. Si no hay pistas se eliminarán las comidas más alérgicas dentro de lo posible: leche, trigo, maíz, chocolate, huevos y cítricos. La duración de dichas dietas deberá ser como mínimo de 2 ó 3 semanas.

Se han propuesto algunas *dietas de exclusión alimenticia*:



1. Puede comer:

– Tapioca, patatas, maizena, zanahoria, alcachofas, arroz, lechugas, cebollas, espárragos, judías verdes frescas.

– Conejo, caballo, potro, cordero lechal, cabrito, liebre.

– Harina de maíz, arroz, soja y derivados (en herbolario).

– Pan de maíz (la levadura se consigue también en herbolario).

– Las siguientes frutas secas del tiempo o sus zumos pero no de conservas: manzana, pera, sandía, melón, piña, uvas y ciruela (sin piel).

– Sal, aceite y vinagre.

– Leche de soja, Nutrisoja, Alsoja (venta en farmacias), Sobee, Pro-Sobee, Vegelac B, Begebaby, Vegelac C (en la Sección de Medicamentos Urgentes del Ministerio de Sanidad en Madrid).

2 Puede beber:

– Solamente leche y zumos indicados.

– Manzanilla, té, tila o naturalmente agua.

3. No puede comer:

– Picantes, embutidos, especias, mostaza, etc.

– Nada de pan, pastas, bollos, pasteles, harina, fideos, tallarines, macarrones, sopas, galletas de trigo, cebada o centeno.

– Huevos o alimentos que los contengan.

– Leches y derivados (mantequillas, queso y yogourt, helados, dulces, flanes y natillas), tanto de vaca como de oveja.

– Carnes de vaca, ternera, toro, gallina y derivados.

– Pescados (tanto blanco como azules) y mariscos.

– Ningún tipo de conserva, ni nada absolutamente que no esté incluido en la lista de los alimentos permitidos.

GRAHAN y col. (153) han propuesto las siguientes *dietas de eliminación de alimentos*:

1. Dieta A:

• Exclusión de leche, quesos, pescados, mariscos y huevos.

• Carnes (cerdo, hígado, tocino y criadillas).

• Nueces, frutas y pepitas, zumos y batidos, miel, dulces, chicles, sopas de sobre y extractos de levadura.

2. Dieta B:

• Comer sólo harina de sagú, margarina, cordero, ruibarbo, verduras frescas, zanahoria y apio.

• Beber, además de agua, té solo y soda casera (hecha en casa).

Sugirieron la pauta siguiente: Durante dos semanas dieta normal, otras dos semanas dieta A o de exclusión y una semana dieta B (plan de comida). En las siguientes seis semanas, se van introduciendo los alimentos por grupos: primero frutas y verduras, luego derivados lácteos y así sucesivamente. Siguiendo el esquema anterior trataron un grupo de pacientes con DA y

observaron mejoría durante la dieta en la mayoría de los niños, con recaída al volver a una alimentación normal. Llegaron a identificar como más problemáticos las frutas y los colorantes, incluso más que la leche y los huevos como se creía clásicamente. Según las peculiaridades de cada enfermo, cada niño llevó una dieta determinada. Estructurado el grupo de ese modo, se realizó un estudio a doble ciego con Cromoglicato disódico oral y un placebo. Pudieron comprobar que las dietas asignadas tenían gran importancia en el tratamiento del eczema y que la administración de esa sustancia no aportó mejoría significativa. Un año después, la mayor parte de los niños se incorporaron a una dieta normal y se suspendió la administración del medicamento. La mayoría había experimentado mejoría y de 29 casos sólo 3 empeoraron. Además se observó una reducción considerable de las necesidades de corticoides tópicos.

Nosotros, utilizamos en su día las dietas de eliminación propuestas por SULZBERGER (123) y en nuestra experiencia influyeron muy poco en la evolución del proceso. Fueron mucho más útiles los protocolos entregados a cada paciente para evitar los factores agravantes y desencadenantes, eliminar el polvo de la habitación y efectuar cuidados especiales en la piel. Todos ellos fueron recogidos en nuestra Tesis de Licenciatura (124).

La deficiencia inmunitaria y la alergia alimentaria en la DA pueden estar relacionadas aunque no es necesario que exista un vínculo causa-efecto (134). Poco a poco los mecanismos operativos del proceso se van clarificando, después de los hallazgos inmunológicos recientes como son:

- Defectos de la inmunidad de base celular.
- Alteraciones en la actividad de las células supresoras.
- Función defectuosa de las células efectoras.

El grupo de pacientes con DA que presentan deficiencias inmunitarias y alergia concomitante a alimentos, tienen en común:

- Hipersensibilidad cutánea.
- Deficiencia inmune definida.
- Reacción demostrada a los alimentos.

En este subgrupo sin embargo existen una serie de interrogantes:

1. La IgE no sabemos si es responsable o no de la DA o del asma.
2. No sabemos si los alimentos influyen en la dermatitis de forma directa mediante la IgE o mediante funciones reguladoras inmunes.
3. Tampoco sabemos si hay diferencias en la respuesta inmune a un Ag ingerido o a un Ag inhalado.

En la DA procede hacer las siguientes consideraciones (105):

1º. El RAST es útil pues da una información que las pruebas cutáneas nunca podrían dar y sin embargo no es el único sistema ya que incluso son mucho más fiables la liberación de histamina y el método ELISA. No existe RAST con alimentos digeridos.



2º. Las pruebas cutáneas tienen aún una función clarísima y son útiles en niños a pesar de que su piel sea hiporreactiva, pues nos pueden informar de forma rápida respecto al Ag que nada tiene que ver con la IgE específica. De todas formas deben ser convenientemente valorados.

3º. Estudiando los valores de IgA, IgG e IgM en niños con DA y comparando los resultados con los niños sanos, la mayoría de los autores no encuentran diferencias. Sin embargo pueden existir Ac bloqueantes (IgA, IgG e IgM) que hagan nulos el RAST y las pruebas cutáneas.

4º. La IgE del torrente sanguíneo es inferior a la fijada en los tejidos.

5º. La DA no sólo interviene en el tipo I de hipersensibilidad de la clasificación de GELL y COOMBS, sin que puede intervenir en otros grupos.

## **ASMA, POLVO DE LA CASA, PELO DE ANIMALES, ESTRATO CORNEO**



Aunque algunos autores han destacado la frecuente asociación de DA con test cutáneos positivos y ERA, hay otros que han observado positividades de los test en casos de DA pura e incluso esa correlación sólo se ha detectado entre test cutáneos y ERA pura (237). Existen numerosos estudios que demuestran que los pacientes con DA pura no presentan reacciones positivas a los test cutáneos inmediatos frente a alérgenos extrínsecos (23) (442) (443) (395).

STONE y col. (469) establecieron relación entre el «índice atópico» (proporción de test cutáneos positivos a alérgenos) y el nivel de IgE sérica total, en un colectivo en el que la mayoría de los pacientes tenían ERA asociada. Observaron en los afectos de DA pura que presentaban test cutáneos negativos, que el nivel medio de IgE era 1616 U/ml (75). ISHAZAKA y col. (214) comunicaron un caso de reacción cutánea inmediata a un alérgeno que indicaba la presencia de un Ag, presumiblemente IgE, fijado a las células mastocitarias tisulares. Sabemos que la mayoría de los pacientes con ERA y algunos individuos no atópicos producen y fijan en su piel IgE específica. Incluso muchos pacientes con DA exclusivamente, tienen niveles muy elevados de IgE circulante y sin embargo no reaccionan con mayor frecuencia que los afectos de alergia respiratoria. Al comparar los pacientes con DA con sujetos no atópicos, se ha podido observar que los primeros tienen niveles seis veces superiores a los segundos. La frecuencia de reacción de los test cutáneos era similar. Esto indica que en los pacientes con DA puede estar alterada:

- a) La síntesis de IgE específica para alérgenos comunes extrínsecos.
- b) La fijación del Ac resultante a los mastocitos cutáneos.



c) La liberación de mediadores de reacciones de tipo I que siguen a Ag específicos.

En innumerables ocasiones se ha insistido en la asociación de la DA con otras alergopatías, especialmente el asma bronquial. Sin embargo la alta incidencia de presentación simultánea de DA y asma que se observa en las casuísticas de los alergólogos no son reales, pues hay que tener presente que los casos de DA pura son estudiados y tratados preferentemente por dermatólogos, mientras que los casos con ERA asociada son controlados por los alergólogos neumólogos (410).

Tiene interés observar la evolución de la DA en el transcurso del tratamiento de hiposensibilización, en los casos de asociación y presentación simultánea de asma bronquial y DA (5). En esos cuadros de asma, que suelen estar desencadenados por el polvo de la casa, para proceder a su control deben ser tratados con extractos hiposensibilizantes, observándose que algunos casos sufren una intolerancia manifiesta a dicho tratamiento con reactivación de la dermatosis en función de la dosis administrada mientras que otros experimentan una mejoría evidente, lo que podría significar que las reaginas detectadas para el polvo desempeñan algún papel en la aparición de la DA.

Se ha estudiado la HMC (hipersensibilidad mediada por células) frente a los ácaros del polvo doméstico en pacientes con DA (108) mediante una técnica basada en el incremento de la síntesis del DNA después del cocultivo de células mononucleares con extractos del *dermatophagoide farinae*. Se observó que los pacientes con DA presentaron respuestas significativamente mayores a todas las concentraciones de proteínas de los ácaros, en relación con el grupo control, que en los atópicos se producía un incremento de la síntesis de DNA de las células estimuladas, lo que podría considerarse como una respuesta celular T y que no existe relación entre la HMC y la hipersensibilidad mediada por la IgE frente al *D. farinae*. La conclusión de este estudio podría ser:

1. La existencia de una asociación entre la DA y las reacciones de HMC a los alergenios.

2. La alteración de la competencia antigénica, en las respuestas disminuidas de la HMC a los mitógenos y a los Ag observadas por otros autores.

PLATTS-MILLS y col. (379) sugieren que los Ag que encontramos con mayor frecuencia en el polvo de la casa son las heces de los ácaros. Así, entre las partículas fecales del *Dermatophagoides* se ha podido extraer un alergeno muy purificado: A<sub>1</sub> P<sub>1</sub> que al ser aplicado sobre la piel ligeramente excoriada de los pacientes con DA, desencadena una reacción retardada consistente en una marcada respuesta de eczema con eritema, pápulas, exudación y exfoliación. Dicha respuesta se ha observado en pacientes sensibilizados al polvo casero. Como consecuencia de esta investigación,



los autores proponen que los casos de DA severa que no respondan al tratamiento local con esteroides, deberán ser valorados nuevamente en un medio ausente de polvo (tras seguir las instrucciones de la preparación de una habitación libre de polvo, etc.) (124).

CHAPMAN y col. (69) encontraron una alta proporción de pacientes con DA que tenían IgE e IgG específicas frente a los ácaros del polvo. Resultados similares los obtuvieron a alergenitos del polen del césped. Sorprendentemente pudieron constatar que en los casos de rinitis o de asma, los niveles de IgE eran inferiores que en los pacientes con DA, por ello este grupo de investigación insiste en dar a los Ac frente a inhalantes, un papel patogénico preferente en la DA.

RUBIO y col. (438) estudiaron y trataron 22 pacientes con DA que cursaban además con rinitis y/o asma alérgica. Realizaron pruebas y tratamiento hiposensibilizante observando que 16 continuaban igual, 6 mejoraban al mismo tiempo de la DA y de los síntomas respiratorios y otros 6 cursaron con catarros habituales y asma, de los que tras el tratamiento con vacuna bacteriana, sólo uno mejoró de su DA.

Actualmente, se considera que la exposición crónica al polvo de casa, actúa como factor agravante de la DA de suma importancia ya que permite que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad retardada a los ácaros que existen en dicho medio (419). Se ha comprobado que sometiendo algunos pacientes con DA severa a un régimen de vida lo más exento posible de polvo doméstico durante un plazo aproximado de 6 semanas, puede obtenerse un efecto muy beneficioso en la evolución del proceso. Por ello y aunque no existen conclusiones firmes, parece aconsejable recomendar a estos pacientes una supresión prolongada de polvo de la casa y para ello se ha propuesto la utilización de un spray fungicida que elimine el *Aspergillus Penicillioideis* doméstico, alimento básico de los ácaros sin el cual es difícil que se mantengan vivos.

A pesar de ello y en general se cree que el polen aspirado, el moho y el polvo alérgico, no influyen como agentes causantes en la gran mayoría de los pacientes con DA (140).

Una antigua hipótesis sostenía que la DA se producía por una sensibilización del individuo a su propia piel, en un intento de incluir este proceso dentro del grupo de las enfermedades autoinmunes (534). Posteriormente se ha encontrado en la mayoría de los niños pequeños que padecen eczema, una reacción positiva al patch-test con caspa humana, mientras que los niños mayores adolescentes y adultos responden con una reacción urticariana al utilizar extractos acuosos de caspa humana (454). Se propuso un nuevo test in vitro basado en la estimulación que sufren los linfocitos pequeños de individuos tuberculin sensibles cuando son cultivados en presencia de PPD, que se traduce en el aumento del porcentaje de células



mitóticas y linfoblastos en el cultivo tisular (376). En niños con eczema se pudo observar que estos cultivos celulares en presencia de extractos de piel homóloga y autóloga normal sufrían una transformación linfoblástica. Estos hallazgos no pudieron ser confirmados posteriormente (372). En comparación con los controles, la transformación de los linfocitos autólogos estimulados con PHA en los pacientes con DA era mínima (355), sin embargo con diversas sustancias se ha conseguido la transformación de linfocitos tisulares, consistente en la producción de un incremento de las mitosis y formación linfoblástica (199). Entre esas sustancias destacan la PHA como estimulante inespecífico, la PPD o tuberculina como agente específico al que el paciente se ha sensibilizado previamente y los extractos tisulares. Los Ag suelen estimular sólo a una población pequeña de linfocitos en cultivo, mientras la PHA estimula a casi todos los linfocitos en cultivo tisular (109). Sin estimulación, no se produce la síntesis de DNA en los linfocitos en cultivos tisulares (84).

BLANCO y col. (37) estudiaron 23 niños con alergia al pelo de animales encontrando monosensibilización en la mitad de los casos aproximadamente y manifestaciones cutáneas en el 75% de ellos. En 3 pacientes la piel fue el único órgano de choque mientras que en los 22 restantes existían síntomas respiratorios. Las alteraciones dermatológicas consistieron en su mayoría, en prurigo estrófulo infantil y urticaria-angioedema. En el único caso de DA con ERA, se observó una mejoría paralela de las alteraciones cutáneas y respiratorias.

SULZBERGER, introductor del término «dermatitis atópica» no excluye la posibilidad que existan Ac anti-estrato córneo (94) que desempeñan un papel más o menos trascendente en la patogénesis del proceso. Sin embargo las conclusiones de diferentes estudios experimentales parecen indicar que es muy poco frecuente que los extractos de caspa humana produzcan ronchas en los pacientes con DA, a pesar de lo cual esa respuesta puede ser transferida pasivamente mediante la prueba de P-K, por lo que podemos asegurar que son reacciones mediadas por la IgE. Este autor considera que los test cutáneos al polvo de la casa y mezclas, plumas, lanas, etc., positivos ocasionalmente en estos pacientes, contengan un material córneo humano o grupos antigénicos comunes con el extrato córneo. Por otro lado el hecho de que la piel esté alterada habitualmente en la DA, permite la penetración de muchas sustancias con mayor facilidad que en la piel normal. En consecuencia podría ocurrir que el prurito de la DA se deba a la penetración del Ag del extrato córneo en la dermis, concretamente hacia los vasos más superficiales y esa penetración se ve aumentada por el rascado o fricción de la piel. De todo lo expuesto se deduce la vigencia actual de la hipótesis de MARION SULZBERGER: «la DA se caracteriza por la enorme susceptibilidad que posee al prurito. Cuando unas sustancias del estrato cór-



neo generalmente inocuo penetran, reacciona con Ac circulantes específicos, presumiblemente la IgE».

BERRENS (30) demostró que la caspa humana es antigénica, pero no está aclarada su función en la patogenia de la enfermedad. El contacto con animales puede provocar eczemas en ciertos pacientes. HASHEM y col. (183) han sugerido pero sin aclarar, la posibilidad de una reacción autoinmune en las células cutáneas.

WHITFIELD creía en 1921 (534) que el eczema es una manifestación de autosensibilización del paciente por la que se sensibiliza a su propia piel. Posteriormente se encontraron linfocitos de niños atópicos que estaban sensibilizados a algún constituyente de la piel humana (183).

## **DERMATITIS POR CONTACTO. FOTOALERGIA.**

Existen datos contradictorios en la literatura a cerca de la relación entre atopia y alergia al níquel. WAHLBERG y SKOG (521), estudiaron la frecuencia de signos atópicos en sus pacientes con alergia al níquel y encontraron una proporción del 9%, similar a otros estudios. No pudieron establecer relación entre la severidad del cuadro y el umbral de sensibilización al níquel. Se ha tratado de llegar con mayor seguridad al diagnóstico de ambos procesos, a base de practicar pruebas epicutáneas con diluciones seriadas al sulfato de níquel y determinaciones de los niveles de IgE (522). En los casos de DA pura, las determinaciones practicadas por estos autores fueron consideradas como carentes de valor y las elevaciones observadas en ocasiones se estimaron inespecíficas. Sin embargo sí pudieron detectar una alta incidencia de atopia familiar. Las diluciones seriadas plantean dudas a cerca de la conveniencia de aceptar sin más, el resultado de una prueba positiva con sulfato de níquel al 5% en un paciente sospechoso de atopia. De hecho en el momento actual el sulfato de níquel se está parcheando en batería standard al 2'5% por acuerdo del GEIDC (Grupo español para la investigación de la dermatitis por contacto). Se ha estudiado la tasa de captación de H<sup>3</sup> timidina en los cultivos de linfocitos estimulados por el níquel, en pacientes hipersensibles a dicho metal, atópicos y no atópicos. Se pudo comprobar que dicha captación era significativamente superior en ambos grupos si se comparaban con la producida en sujetos normales. Por el contrario en el grupo atópico la captación tendía a disminuir más rápidamente que en el grupo no atópico. Resultados análogos se encontraron manejando cultivos estimulados con PHA. La susceptibilidad de los pacientes con DA a padecer alergia al níquel a continuado debatiéndose y recientemente DAHL (94) exponía sus dudas a cerca de la interpretación de las respuestas pustulosas que se obtienen en el patch-test con esta



sustancia. Este autor cree que dichas respuestas no deben ser consideradas como reacciones alérgicas. En esa misma publicación SULZBERGER insistía en ese aspecto afirmando que en la DA pueden ocurrir dos cosas:

1ª. Una reacción de verdadera DCA al patch-test con sustancias metálicas.

2ª. Reacción de roncha o habón por penetración transepidérmica dado que la piel del atópico es más permeable que la normal, por lo tanto existe mayor facilidad para la respuesta de habón con los agentes productores (urticaria por contacto). Las reacciones al níquel no son inmunológicas sino debidas a la penetración e irritación de los folículos pilosebáceos.

La urticaria por contacto se caracteriza por la aparición de lesiones urticarianas en los puntos de contacto con ciertos agentes, transcurridos 15-30 min. Clínicamente se presenta como roncha y reacción eritematosa, pero también puede simular una dermatitis similar a otros tipos de DCA. A veces la urticaria tiene tendencia a la difusión y generalización o bien se complica con un shock anafiláctico, asma, rinitis o conjuntivitis. En condiciones experimentales es más frecuente la forma no inmunológica que la forma alérgica y sin embargo clínicamente es más importante la forma inmunológica. Está favorecida por el terreno atópico y con cierta frecuencia se ha visto en pacientes con DA que trabajan en cocinas e industrias alimentarias (182), por ello se considera importante, como forma de prever muchos casos de eczema de manos ocupacionales, la elección cuidadosa del puesto de trabajo, buscando el más adecuado para el tipo de proceso que padezca. Recientemente se ha informado de 2 casos de urticaria de contacto en sujetos atópicos (316): una dermatitis perioral de manos y accesoriamente de nuca con urticaria por contacto a la patata, zanahoria y manzana y un eczema del rostro y mano, asociado en los mismos territorios a urticaria de contacto a la patata y banana. En ambos casos la supresión de los contactos llevó a la desaparición de la urticaria y de la dermatitis. Es probable que la urticaria de contacto en los atópicos se complique con eczema, especialmente si se piensa en el efecto del rascado. De ser así, esa sería la causa de la dermatitis en estos dos casos al menos.

ANGELINI y MENEHINI (9), miembros del ICDRG (grupo internacional para la investigación de la dermatitis de contacto), investigaron en 270 niños afectados de DA, la posible existencia de una hipersensibilidad por contacto asociada, especialmente a cosméticos, sustancias químicas ambientales y medicamentos de uso tópico. Estos autores encontraron una incidencia menor de reacciones cutáneas de inmunidad de tipo retardado en estos pacientes, con las siguientes matizaciones: en los 2-4 primeros años de la vida, el hallazgo de alergia por contacto es una rareza, pero la incidencia aumenta posteriormente aunque en estos enfermos y concretamente a los medicamentos de uso tópico, la hipersensibilidad por contacto



es menor que en otros pacientes dermatológicos crónicos que usen medicación tópica con una asiduidad parecida. Nosotros hemos obtenido resultados similares (122) y creemos que la gran disparidad de los resultados obtenidos por diversos autores radica en:

1. La falta de un criterio unificado en el diagnóstico del proceso y en la selección de los pacientes.

2. Ausencia de unanimidad en la ejecución de los test epicutáneos, pues no todos los investigadores siguen las normas del ICDRG.

3. Muestras distintas en el número de pacientes estudiados e intentos de extraer conclusiones de estudios de la DA, sobre poblaciones afectas de DCA y viceversa, sin tener presente que son dos procesos de incidencia bien distinta.

BINAZZI y col. (35) revisaron 300 pacientes con DA y 100 con DCA, comparando sus resultados con un grupo control y encontraron:

1. En el grupo de enfermos con DA, el 24% padece hipersensibilidad por contacto.

2. En el de pacientes con DCA, sólo un 10% tenía historia de padecer o haber padecido DA.

3. No hay correlación entre los Ag de la DA y los alérgenos de la DCA, pero en los atópicos observó:

- a) Hasta los 14 años, los alérgenos por contacto son fundamentalmente de tipo ambiental, mientras que en edades posteriores son en su mayoría de tipo profesional.

- b) Hasta los 30 años se aprecia un aumento en las reacciones de hipersensibilidad tipo I y IV, mientras que las lesiones cutáneas están en franca disminución.

- c) La sensibilidad por contacto en la DA, no se deberá únicamente a sus lesiones cutáneas.

FORSBECK y col. (129) estudiaron mediante patch-test 113 pacientes con DA utilizando 10 alérgenos en cada uno y observaron que en los enfermos con valores más altos de IgE, el número de reacciones positivas era menor que en aquéllos con niveles inferiores o iguales a 1000 U/ml. Asimismo pudieron comprobar que el grupo de pacientes con DA severa, reaccionaban negativamente al PPD (parafenilendiamina) y eran muy difíciles de sensibilizar con DNCB y NDMA en comparación con los casos leves. Se deduce por tanto que las alteraciones del sistema inmunitario celular que aparecen en la DA están correlacionadas con el grado de severidad de la dermatitis. En un estudio reciente de la sensibilidad por contacto en la DA, se ha encontrado un 26.6% de respuestas positivas (336). Sin embargo ese trabajo adolece de dos defectos fundamentales: la escasa casuística (sólo se estudiaron 30 pacientes) y cierta sobrevaloración de las positividades, pues en los casos que se consideraron positivos sólo se encontró eri-

tema y/o edema pero en ninguno vesiculación. Con esas respuestas no puede justificarse el eczema cutáneo de la DA con el supuesto alérgeno encontrado.

También es reciente la descripción de algunos casos de fotoalergia en pacientes con DA que presentaban lesiones persistentes en las partes descubiertas (6). En esos casos la exploración fotobiológica, permitió demostrar que:

1. La dosis mínima de eritema era siempre normal.

2. En dos de los seis casos estudiados, se obtuvo un fotoparche positivo. Por el contrario en cinco de los seis se demostró la existencia de un fotoepidermotest positivo a la Clorpromazina, lo que permite hacer el diagnóstico de fotoalergia remanente.

El origen de esa fotoalergia está, sin duda, en el uso reiterado e indiscriminado de antihistamínicos, especialmente en sus formas tópicas, derivados de las Fenotiazinas. Naturalmente esa fotoalergia no tiene ninguna transcendencia en la génesis del proceso, aunque sí en su evolución empeorando el pronóstico. A pesar de ello merecé la pena llamar la atención sobre este hecho ya que:

- a) Debe evitarse el uso de esos antihistamínicos, especialmente en las estaciones de mayor insolación.

- b) Debe tenerse presente que las fotoalergias remanentes pueden evolucionar hacia actino-reticulosis.

Estudios realizados sobre la sensibilidad retardada de la DA, indica que la respuesta inmunocelular y Ag específica y no específica (in vitro e in vivo) son más débiles y menores que en los individuos normales (399).



## Capítulo 9

# HISTOPATOLOGIA

No es patognomónica en la DA al no existir datos propios en su anatomía patológica. En la revisión de la literatura, el estudio más extenso realizado es el de PROSE y SEDLIS (387) considerado como clásico y al que hemos hecho referencia en publicaciones anteriores (116) (124). Sin embargo merece la pena insistir en el hecho de que no pudieron demostrar en la piel de estos pacientes la existencia de una oclusión de los conductos sudoríparos, aún después de haber realizado biopsia durante el periodo de sudoración. Todo lo referido está en franca oposición con la hipótesis clásica que sostenía la idea de que en la DA se producía una retención de sudor por rotura del conducto excretor de manera similar a lo que ocurre en la miliaria o sudamina (95). Los autores propusieron como explicación para esa retención de la sudoración, la escasez de grasa del estrato córneo en esta afección, por lo que absorbe el sudor causando esa aparente retención sudoral. Es factible que in vivo, la queratina se hinchara merced a la hidratación que sufre, lo que determinará una alteración del sudor liberado en la superficie. Esto no es apreciable histológicamente porque en el proceso de fijación ese tapón de queratina hinchado va a sufrir una retracción.

Posteriormente MIHM (325) mediante tinciones de Giemsa y comparando las lesiones agudas y crónicas con la piel sana, confirmó esas observaciones de PROSE y SEDLIS, aunque encontró un aumento de mastocitos significativo en las lesiones crónicas mientras que en las agudas el número es normal a pesar de que se observó algunos signos de degranulación. Sólo de forma ocasional, se detectaron basófilos o eosinófilos en los infiltrados que inicialmente consistían en linfocitos y macrófagos. También se ha observado un número determinado de lesiones vasculares, a nivel del plexo venoso superficial tanto en las lesiones crónicas como en las agudas e incluso en la piel normal. En la membrana basal se apreció hipertrofia celular endotelial con engrosamiento y en los nervios las alteraciones consistían en la desmielinización y fibrosis perineural más acusadas en la piel liqueni-

ficada crónica que en la aguda, pero aún en la piel normal clínicamente, se detectaron cambios de este tipo.

Ultimamente se sospecha que pueden existir alteraciones de las células de Langerhans en la DA por la asociación que existe entre estas células y las reacciones inmunes. Mediante técnicas de m/e y de inmunofluorescencia (512) se han estudiado las células de Langerhans tanto en lesiones agudas como crónicas y se ha encontrado un incremento en su número en dermis acantósica de las lesiones crónicas pero en las agudas y en la piel normal de los pacientes atópicos no existe un incremento significativo.

BRAATHEN y col. (46) realizaron un estudio con biopsias cutáneas de pacientes con DA. Mediante tinciones con hematoxilina eosina, detectaron sistemáticamente la presencia de infiltrados perivasculares dérmicos de células mononucleares. Con azul de toluidina, observaron algunos mastocitos pero en ningún caso su número podía ser considerado como patológico. Finalmente mediante un complicado método criostático de adherencia inmune en cámara cerrada que permite identificar los receptores de membrana, demostraron un claro predominio de los linfocitos T en los infiltrados de piel en pacientes con DA.

VAN NESTE y col. (342) efectuaron un estudio histológico y autoradiográfico tras la incorporación de timidina tritiada, de las lesiones cutáneas de la DA. Obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. Las alteraciones histopatológicas son bastante polimorfas y relativamente banales e inespecíficas. En caso de lesiones exudativas clínicamente, el examen histopatológico demuestra la existencia de epidermis ligeramente espongiforme. Las liquenificaciones muestran una hiperplasia psoriasiforme a veces con paraqueratosis en las áreas de xerosis. El infiltrado dérmico es poco denso, siempre con independencia del aspecto clínico de las lesiones.

2. El estudio autoradiográfico, aportó los siguientes hechos:

- a) En las lesiones de xerosis, la proliferación epidérmica es similar a la encontrada en piel normal. En las lesiones activas de la DA, tanto exudativas como liquenificadas, se aprecia un índice de marcaje epidérmico y basal más elevado que en la piel normal, con ampliación del compartimento germinativo.
- b) En la dermis, el índice de marcaje es superior al de las dermatitis irritativas e inferior al de las dermatitis de contacto, reproducidas experimentalmente por el método de test epicutáneos. En las células redondas del infiltrado, el índice de marcaje no está más elevado en las lesiones activas que en las zonas de xerosis.

HENOCQ y col. (192) estudiaron un grupo de pacientes con DA sobreinfectada por *St. Aureus*, con niveles de IgE muy elevados (superiores a 2000) y reacción cutánea de hipersensibilidad retardada débilmente positi-



va a las 48 horas al Divasta (Ag estafilocócico). El estudio histológico evidenció un infiltrado linfohistiocitario perivascular con invasión secundaria de leucocitos. En la coloración de fuchsine-bleu azur, pusieron de manifiesto la existencia de numerosas células basófilas en fase de degranulación intensa. Las biopsias de piel normal mostraban células basófilas raras con algunos gránulos en vía de extrucción pero de tamaño francamente menor que el de los mastocitos y basófilos en actividad. Todo esto ha sido confirmado en el m/e.

El estudio anatomopatológico de las lesiones de DA, ha permitido obtener las siguientes conclusiones (287):

1. Las lesiones clínicas de la DA son definitivamente inespecíficas desde el punto de vista anatomopatológico.

2. Los patrones microscópicos de eczema, pápulas de prurigo y placas de liquenificación son similares a los observados en otras formas clínicas de dermatitis.

3. La presencia de eosinófilos, el aumento de células cebadas y los depósitos de IgE en estas últimas, han sido valorados en relación con su especificidad diagnóstica, pero por el momento su valor es discutible siendo necesarios más estudios especialmente en lo referente al papel de la IgE.





## Capítulo 10

# DIAGNOSTICO. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Las bases del diagnóstico de la DA han sido establecidas por numerosos autores y de ellas nos hemos ocupado anteriormente. Sin embargo, creemos conveniente insistir en los *criterios diagnósticos* establecidos por HANIFIN y LOBITZ en 1977 (175). Dichos criterios son útiles especialmente en los casos en los que el cuadro clínico no reúne todas las características típicas. Consiste en una serie de datos que deben ser considerados de la forma siguiente:

Para que se pueda hablar de una DA (cuadro n.º 1):

a) Debe tener cada uno de los siguientes signos:

1. **Prurito:** Es el signo capital y constante. Los niños afectos de DA presentan un bajo umbral para el prurito y aprenden con gran precocidad a localizar el punto de irritación de la piel y rascarse en comparación con los niños normales. En efecto, KEPECS y col. (258) en 1960, estudiaron un alto número de pacientes afectos de DA en comparación con no eczematosos y observaron que en el grupo de atópicos, iguales estímulos provocaban irritaciones mayores y que el reflejo de rascado aparecía en estos niños antes de los 2 meses, mientras que en niños normales no surge hasta los 18 meses. En la DA el prurito tiene además una duración mayor que en los otros procesos tanto en piel afectada como en la indemne, como se ha demostrado con la aplicación de tripsina intracutánea (398).

2. **Morfología lesional y distribución típicas:** Se caracteriza por tener un predominio nocturno.

a) En el niño es típica la afectación facial y de zonas extensoras.

b) En el adulto se observa liquenificación de las áreas de flexión.

3. **Tendencia a evolucionar hacia una dermatitis crónica y recidivante.**

b) Además deberá tener:

1. Dos o más de los siguientes rasgos:

- 1.1. **Historia personal o familiar de atopia** (asma bronquial, rinitis vasomotoras o DA).
- 1.2. **Reactividad inmediata a los test cutáneos.**
- 1.3. **Dermografismo blanco, palidez tardía o blanqueamiento retardado a los agentes colinérgicos o ambos fenómenos.**
- 1.4. **Catarata subcapsular anterior o de Andogsky.**

2. O bien cuatro o más de los rasgos siguientes:

2.1. **Xerosis, ictiosis, líneas muy profundas en las palmas de las manos:** Se han comparado las áreas de piel seca pero no eczematosa de los pacientes con DA, con áreas similares topográficamente de sujetos normales y de pacientes con ictiosis autosómica dominante. Todos los componentes del estudio tenían la misma edad y el mismo sexo (126). Se practicaron estudios histológicos y técnicas de evaluación de la estructura y función del estrato córneo. Se demostró en las áreas de piel seca un incremento de la cohesión intracorneal y del espesor de toda la epidermis con paraqueratosis abigarrada y áreas de débil hipergranulosis. En conclusión, la xerosis de los pacientes con eczema atópico no es una ictiosis autosómica dominante sino una forma de eczema.

Se ha estudiado la piel no afectada de los pacientes con DA durante la etapa invernal (508), encontrándose:

1. 30'5% de los casos asimilables a ictiosis vulgar.
2. 69'5% restante se repartía de la siguiente forma:
  - 63% piel seca en áreas focales.
  - 4% piel seca generalizada.
  - 33% piel de apariencia normal.

El estudio anatomopatológico permitió observar que:

1. En la piel seca asociada a DA existen alteraciones eczematosas moderadas.
2. En la piel seca que coexiste con ictiosis, en pacientes con DA, reveló cambios ictiósicos superpuestos a los cambios eczematosos con frecuencia.

En conclusión en los pacientes con DA la presencia de piel seca puede significar:

- a) Alteraciones moderadas eczematosas.
  - b) Ictiosis concomitante.
  - c) Asociación de ambos procesos.
- 2.2. **Pitiriasis alba.**
  - 2.3. **Queratosis pilaris.**
  - 2.4. **Palidez facial y ensombrecimiento infraorbitario.**
  - 2.5. **Pliegues infraorbitarios marcados** (líneas de Dennie-Morgan):



UEHARA ha tenido la oportunidad de estudiar 74 casos de pliegues o líneas de Dennie-Morgan (503). Comparó simultáneamente esos pliegues infraorbitarios de la DA con los que aparecen en la DCA del párpado inferior y pudo comprobar que eran iguales. Por todo ello sugiere este autor, que esas líneas no son patognómicas de la DA ni mucho menos, sino que son la consecuencia del desarrollo a ese nivel de brotes de eczema de orígenes distintos. El que se presenten con frecuencia en la DA es la consecuencia de que el párpado sea un lugar de elección en esta dermatosis.

**2.6. Valor sérico alto de IgE.**

**2.7. Queratocono.**

**2.8. Tendencia a la dermatitis inespecífica de las manos.**

**2.9. Tendencia a las infecciones cutáneas de repetición:**

DAHL (94) considera que aunque la DA es una enfermedad cutánea genéticamente condicionada está fuertemente influenciada por factores ambientales. Uno de ellos podría ser el *St. Aureus*. Habitualmente, la piel de estos pacientes está colonizada por numerosas bacterias entre las que destaca el *St. Aureus*, que puede agravar el proceso e incluso impedir su curación. Los efectos perjudiciales del *St. Aureus* sobre la DA pueden ser debidos a la acción biológica directa o por el contrario a efectos indirectos mediados por los sistemas inmunes e inflamatorios.

## **CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA DERMATITIS ATOPICA**

### **A) Debe tener cada uno de los siguientes signos:**

1. Prurito.
2. Morfología lesional y distribución típica.
3. Tendencia a evolucionar hacia una dermatitis crónica y recidivante.

### **B) Además deberá tener:**

#### **1. Dos o más de los siguientes rasgos:**

- Historia personal y/o familiar de atopía.
- Reactividad inmediata a los test cutáneos.
- Dermografismo blanco y/o blanqueamiento retardado a los agentes colinérgicos.
- Catarata subcapsular anterior.

#### **2. O bien cuatro o más de los datos siguientes:**

- Xerosis, ictiosis, líneas profundas en palmas y plantas.
- Pitiriasis alba.
- Queratosis pilaris.
- Palidez facial y ensombrecimiento infraorbitario.
- Líneas de Dennie-Morgan.
- Valor alto de la IgE sérica.
- Queratocono.
- Tendencia a la dermatitis inespecífica de las manos.
- Predisposición a las infecciones cutáneas repetidas.

Cuadro n.º 1

## **CONDICIONES GENERALES**

BAER (16) en 1959 ya insistía en la importancia del fondo o base atópica como el factor más importante en estos pacientes. CARNEY (63) realizó un estudio racial sobre el color de los ojos de los pacientes con DA en USA y que publicó en Archives of Dermatology en 1962. El trabajo se realizó en 184 niños con DA, con más de 5 años de edad y encontró que casi 2/3 tenían ojos oscuros o pardos, mientras que en 3 grupos control, sólo se veían ojos pardos en los 2/5. Sin embargo y aunque podría deducirse de esta publicación que la atopía es más frecuente en personas morenas, de



ojos oscuros y menos en los rubios de ojos claros, se ha demostrado que este proceso se presenta sin diferencias de sexo, grupo racial ni área geográfica (115).

HANIFIN (94), considera que como criterio diagnóstico de la DA, tiene el mismo valor las positivities múltiples del RAST que las del scratch-test.

En un principio se propuso que el mejor test in vitro que permitía el diagnóstico de la DA, era la determinación de IgE (130) e incluso se sobrevaloraron el papel de la IgE y de la eosinofilia, que se consideraba tanto más alta cuanto más elevada está la IgE. También se ha llamado la atención sobre el hecho de que en los periodos de regresión del proceso los niveles de IgE tienden a bajar.

PEPYS (377) considera como enfermedades atópicas, aquellos desórdenes alérgicos comunes, dependientes fundamentalmente de la constitución, exposición a alérgenos ambientales y otros factores predisponentes. Para poder diferenciar claramente lo que es atópico de lo que no lo es, se sugiere hacer:

1. Prick-test, que con una batería de 3-4 alérgenos comunes, permite poner de manifiesto la existencia de una constitución atópica mediante la inducción de IgE específica por exposición ordinaria y continua por vías naturales (mucosa respiratoria e intestinal).

2. Test serológicos: El 30-40% de los sujetos asintomáticos son atópicos en el sentido inmunológico y muestran una actividad beta-adrenérgica disminuida, alfa-adrenérgica y colinérgica aumentada, y test intracutáneos positivos en sujetos con prick-test negativos que están raramente asociados con IgE específica a IgG-STS encontrados con frecuencia y sobre todo IgG<sub>4</sub>.

## DIAGNOSTICO

La dermatitis atópica con signos típicos, no suele plantear dificultades. Así mismo, cronológicamente, la variedad del adolescente-adulto y la de segunda infancia, tampoco resultan difíciles de diagnosticar. Quizás el mayor problema lo plantee la DA del lactante o de la primera infancia.

Efectivamente el diagnóstico de la enfermedad en esta primera fase puede hacerse muy difícil o casi imposible, con la *dermatitis seborreica*, ya que la madre suele consultar cuando la erupción no ha podido controlarse (119).

Por ello es muy importante verificar un estudio sistemático con estos enfermos.

Evidentemente el diagnóstico se realiza sobre todo por la clínica pero

son necesarias unas pruebas complementarias para intentar dilucidar el agente etiológico si fuera posible y poder ordenar correctamente el tratamiento.

Ante un paciente sospechoso de padecer una DA hay que proceder a desarrollar un protocolo de estudio (cuadro nº. 2) sistematizado.

Es fundamental para establecer el diagnóstico, la *historia clínica* completa del paciente.

En primer lugar es necesario preguntar por:

- a) Empleo de jabones y frecuencia con que se utilizan.
- b) Ropas con las que se viste el enfermo.
- c) Medio ambiente en que vive.

Tener presente que entre otros factores desencadenantes de la DA tenemos:

- 1) El uso de telas sintéticas, gruesas o de lana.
- 2) Las casas calientes y con bajo nivel de humedad.
- 3) El uso de colchones de lana o de paño.
- 4) La fatiga, los antecedentes de una enfermedad reciente y los trastornos emocionales.

Además hay que investigar:

**I) Historia familiar de hipersensibilidad.**

Es frecuente que existan familiares con asma bronquial, fiebre del heno y DA.

**II) Piel seca:**

El hallazgo de una piel demasiado seca en el enfermo, desde las edades más tempranas de la vida, es muy sugestivo.

**III) Alergia:**

Aunque se ha sobrevalorado el papel de los alimentos en la DA, ocasionalmente el paciente o su madre, pueden fijar con exactitud la fecha de comienzo del proceso en relación con:

- Cambios en el régimen de alimentación.
- Inicio de la ingestión de algunos alimentos como huevos, leche de vaca y trigo.

**IV) Comienzo del proceso:**

Es importante que pueda precisarse. Si la madre refiere que se inició antes del primer mes de la vida, pensar en una dermatitis seborreica es lo más correcto, pero si es más adelante, las posibilidades de DA aumentan.

**V) Regiones del cuerpo donde primero apareció la dermatitis:**

La descripción de la madre, sobre el aspecto y disposición de la dermatitis en la cara y en el cuerpo del niño, ayuda a diferenciar la DA de la seborreica, la de contacto así como las moniliasis o la asociación de ellas. Es decir por la forma de iniciar podemos saber el tipo de proceso:



### 1.- DA pura:

- Comienza en mejillas, regiones parietotemporales y superficies de extensión de las extremidades.
- Después interesa las regiones flexurales.
- A veces comienza en los pies.

### 2.- Dermatitis seborreica:

- Interesa cuero cabelludo, cejas y párpados y pliegues de las orejas.
- Rara vez puede presentarse en parte media de la espalda y pliegue umbilical.

### 3.- Dermatitis de contacto:

- A veces pueden afectar las mejillas y extremidades.
- Pero el prurito es menos importante.

Al realizar la *exploración clínica* y examinar el cuerpo del niño encontramos que no son tan típicos los elementos de la dermatitis sino que:

- a) Adoptan la distribución de varias formas de dermatosis.
- b) Hay una mezcla de lesiones en diferentes etapas evolutivas tales como descamación, costras, exudación y liquenificación.
- c) Debemos buscar la acentuación de los pliegues cutáneos bajo los ojos.
- d) Comprobar la temperatura corporal y si hay o no adenopatías regionales.
- e) Hacer un raspado para realizar pruebas y cultivo, cuando vemos las lesiones pustulosas, edematosas, inflamadas, con costras amarillentas y signos de infección.

Ante la sospecha de una DA infectada debemos investigar en los convivientes, antecedentes o presencia de dolor de garganta, otalgia y otros síntomas de infección, pues a menos que ese familiar se cure adecuadamente, el niño con DA volverá a contagiarse nuevamente, cuando termine el tratamiento.

Si se verifica determinación de IgE, se encontrará elevada casi siempre pero algunas veces no.

De todas formas el diagnóstico definitivo no se hace muchas veces hasta que aparecen nuevos brotes de lesiones, lo que diferencia este proceso de la dermatitis seborreica.

Sin embargo los resultados tan dispares y contradictorios que han obtenido los distintos autores e investigadores, así como la falta de unos criterios diagnósticos homogéneos, dificultan el diagnóstico certero del proceso, con la precisión y garantías necesarias.

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

1. ANAMNESIS FAMILIAR Y PERSONAL: Investigando la evolución de las lesiones y la existencia de otros procesos alérgicos asociados.
2. EXPLORACION CLINICA DERMATOLOGICA Y GENERAL.
3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.
4. INVESTIGACION DE LOS ALERGENOS (inhalantes, alimentarios): Pruebas cutáneas, Hemaglutinación, RAST, etc.
5. ESTUDIO DE LA INMUNIDAD (inmunidad celular, inmunoglobinas, IgE).
6. EOSINOFILIA.

Cuadro nº 2



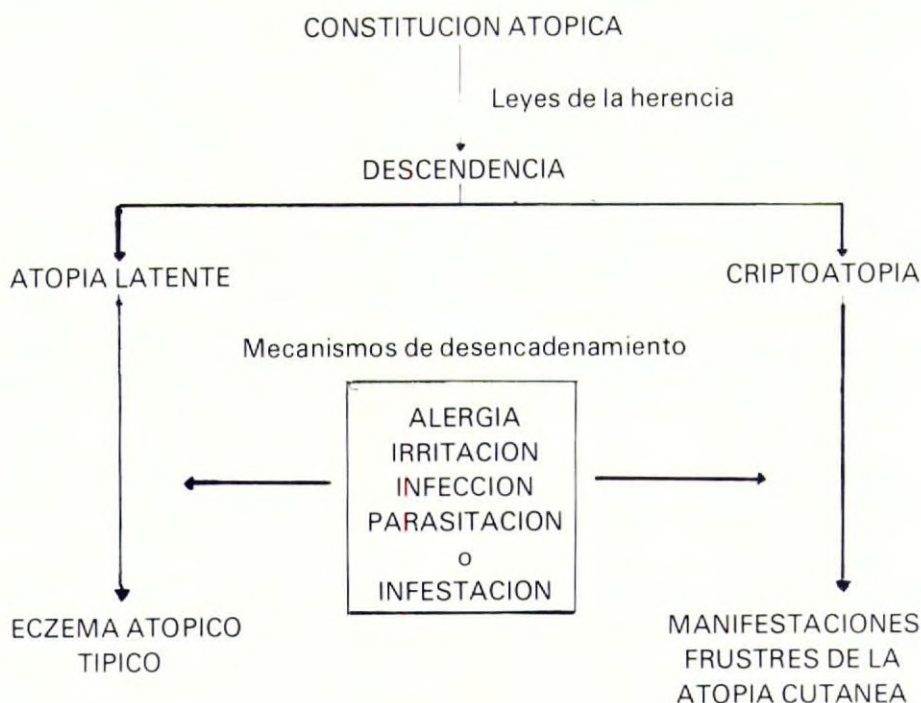
## DIFERENCIAS ENTRE ATOPIA TIPICA Y ATOPIA FRUSTRE (157):

### TIPICA:

- IgE elevada
- Mecanismo inmunológico tipo I
- Imagen clínica primordial: eczema
- Mejoría espectacular con corticoides
- Síntoma fundamental: prurito
- Incidencia de DCA baja o nula
- Incidencia estacional evidente

### FRUSTRE:

- IgE normal
- Los 5 tipos de mecanismos
- Gran variedad de formas clínicas
- Agravación o mejoría (discreta o sensible)
- Sin prurito o con prurito discreto o sensible
- La mayoría son DCA o irritativas
- Con o sin incidencia estacional



## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Continuamos necesitando realizar el diagnóstico diferencial en las edades más tempranas de la vida con otras enfermedades pruriginosas (121).

Dado que la DA es un proceso que se puede confundir fácilmente, en

las edades tempranas de la vida, con otras enfermedades pruriginosas (cuadro nº. 3) debe ser considerado con suma atención.

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1. Neurodermatitis localizada.
2. Escabiosis.
3. Prurito de las enfermedades renales o biliares.
4. Linfomas.
5. Liquen plano.
6. Dermatitis herpetiforme.

Cuadro nº. 3

Quizás el problema más difícil, en el diagnóstico diferencial lo constituya el distinguir la dermatitis de otras afecciones comunes que cursen con liquenificación y eczema, especialmente la *dermatitis seborreica* y la *dermatitis de contacto*.

SULZBERGER (480) ha sistematizado claramente las diferencias existentes (cuadro nº. 4).

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL, ENTRE DERMATITIS DE CONTACTO, DERMATITIS ATOPICA Y DERMATITIS SEBORREICA

	D. DE CONTACTO	D. ATOPICA	D. SEBORREICA
EDAD DE APARICION.	A cualquier edad. No va precedida de eczema del lactante por lo general. Es más frecuente en el adulto.	Precedida por eczema del lactante, aparece posteriormente en dos fases: - infancia (6-10 años). - adolescencia y adulto (13-30 años). Positiva: Hay una incidencia anormalmente alta en las historias personal y familiar.	Final de la infancia, principio de la adolescencia o en cualquier momento después. En ocasiones va precedida de eczema seborreico en el lactante.
HISTORIA, PERSONAL Y FAMILIAR DE ALTERACIONES ATOPICAS (FIEBRE DEL HENO, ASMA, ECZEMA DEL LACTANTE).	No hay antecedentes. Su incidencia es igual a la de la población normal.	Positiva: Hay una incidencia anormalmente alta en las historias personal y familiar.	No hay antecedentes. Su incidencia es igual a la de la población normal.
ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE PROCESOS SEBORREICOS.	No hay antecedentes. Su incidencia es igual a la de la población normal.	Negativa.	Positiva, hay una alta incidencia de calvicie en los varones, caspa, acné vulgar, piel seborreica y oleosa, folículos papulosos.
ASPECTO GENERAL DE LA PIEL (EN OTRAS LOCALIZACIONES NO AFECTADAS).	Generalmente normal. A veces excesivamente seca, seborreica o queratinizada.	Generalmente seca con tendencia a la hiperpigmentación y queratosis folicular.	En algunos casos hay tendencia a la piel seborreica pero de aspecto generalmente normal.



CARACTERISTICAS MAS COMUNES DE LA ERUPCION.	Sin limites precisos en fases agudas o subagudas con prurito moderado y presenta uno o más de los siguientes signos: edema, vesículas, ampollas, pápulas, escamas, infiltración y liquenificación. Generalmente se afectan primero las zonas expuestas.	Pápulas liquenificadas con prurito intenso, sin limites precisos, con predominio en los espacios antecubitales y poplíteos, caras laterales del cuello y dorso de las manos y de los pies.	Dermatitis eritemato-escamosa superficial, sin ampollas, de limites difusos o muy precisos. Las escamas son con frecuencia esteatoides, como puede demostrarse al frotarlas entre los pliegues de un papel fino. La localización predilecta es: cuero cabelludo, frente, surcos nasogenianos, retro e intraauricular, centroesternal e interescapular, axilas y áreas pubianas.
CARACTER DE LOS EXCITANTES.	Compuestos simples solubles en agua o aceite, no proteicos, como tintes y medicamentos, productos de plantas en la fracción oleosa, productos de hongos, etc.	Sustancias ingeridas o inhaladas frecuentemente de naturaleza proteica probablemente provocada por contacto externo o por penetración transepidérmica. La humedad, el calor, el frío, infecciones y emociones, pueden actuar como desencadenantes.	Desconocida.
ANTICUERPOS	Ninguno demostrable de forma concluyente.	Es frecuente encontrar Ac en la prueba de la transferencia pasiva de la sensibilidad de Prausnitz-Kustner.	No son demostrables.
EOSINOFILIA.	De incidencia igual a la de la población normal.	Positiva y habitualmente de incidencia alta.	Negativa y de incidencia igual a la de la población normal.
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CUTANEAS:			
- Producción de una roncha Negativa, al rasgado o al test intracutáneo de forma inmediata.	Negativa.	Positiva.	Negativa.
- Reacción eczematosa a las 24-48 de un «patch test».	Positiva.	Negativa.	Indeterminada.

Cuadro nº. 4

El estudio retrospectivo de algunos lactantes con dermatitis de aparición precoz, ha permitido aclarar que los síntomas de prurito, historia familiar positiva de atopia y edad de aparición del proceso, tienen escaso valor para poder diferenciar una dermatitis seborreica de una DA infantil. Puede servir de algo, el aumento de lesiones en antebrazos y cara anterior de las piernas en la DA y en las axilas y área del babero en la dermatitis seborreica, pero sobre todo lo de mayor utilidad será:

1. El pronóstico mucho mejor de la dermatitis seborreica.
2. El diagnóstico seguro de ambos procesos por la evolución.

En ambos puntos se apoya el diagnóstico diferencial de las dos entidades (549). HUARD (209) en 1961 consideraba útiles para el diagnóstico diferencial de los 3 procesos:

a) Las pruebas alérgicas: cutirreacción, intradermorreacción y prueba de P-K.

b) La leucopenia que se produce tras la absorción de un alimento que en el individuo actúe como alergénico.

c) La eosinofilia.

Aunque se ha sugerido que la lana sea la causa del eczema atópico (196) o al menos un indicador claro del estado atópico con valor diagnóstico (400) en la actualidad se rechazan ambas posibilidades. HAMBLY y col. (168) estudiaron la posibilidad de que el contacto con la lana desencadena un eczema irritativo, encontrando que los pacientes con DA presentan gran intolerancia a la lana, con una frecuencia superior a la que muestran pacientes con ERA o con otros tipos de eczema incluida la DCA y la dermatitis seborreica que carecen de dicha intolerancia.



## Capítulo 11

# TRATAMIENTO

En la DA se han propuesto diversos tratamientos, algunos de los cuales son ineficaces, y otros pueden entrañar auténtico riesgo de complicaciones severas (437). Las nuevas aportaciones en el tratamiento de la DA (402) (120), giran en torno a la hiposensibilización, el factor de transferencia de los antihistamínicos, el cromoglicato disódico tópico y oral así como el PUVA, con diversas variaciones en su utilización.

El tratamiento de la DA podría sintetizarse en los siguientes apartados:

### **Corrección del posible defecto de la inmunidad celular:**

1. LEVAMISOL: Preconizado por algunos que decían encontrar algunos efectos beneficiosos, para otros autores tras periodos de 3-6 meses no han observado mejoría. No hay modificaciones del nivel de IgE después del tratamiento.

O'CONNOR y col. (344) estudiaron en pacientes con DA severa y síndrome de hiper-IgE, el posible efecto del Levamisol sobre la función de linfocitos, neutrófilos, basófilos y plaquetas. No encontró modificación en la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, en la liberación de la histamina basófila y en la estimulación linfocitaria con varias concentraciones de PHA, PWN y ConA. El único efecto observado fue el descenso tanto en pacientes como en el grupo control de la liberación de serotonina plaquetaria inducida por iodipamide, sin embargo no estaba disminuida la liberación inducida por la metacolina, epinefrina y trombina.

2. FACTOR DE TRANSFERENCIA: Hay evidencias de haber mejorado un caso de DA severa y asma bronquial en las dos manifestaciones clínicas, aunque no llegaron a desaparecer totalmente. JARISH y col. (221) administraron factor de transferencia dializable, a una serie de niños con DA severa y observaron una disminución de los niveles de IgE en la mayoría de

los casos, más acusada en los pacientes que tenían la IgE más alta. Sin embargo no hay paralelismo entre los hallazgos in vitro y las lesiones observadas en la piel.

### **Evitar el contacto con un posible alergeno desencadenante siempre que sea posible:**

1. ALIMENTOS: Se han recopilado múltiples dietas alimentarias de eliminación y reexposición.

2. INHALANTES: Se duda realmente de la participación de esos alérgenos en el proceso.

3. OTROS: Se dispone de abundantes fórmulas de uso tópico, terapéutica general y un extenso protocolo que facilita el diagnóstico diferencial entre la dermatitis seborreica, DCA y DA, así como un protocolo de factores desencadenantes o agravantes del proceso (490).

### **Inhibir la liberación de mediadores de las células cebadas a nivel de la piel:**

CROMOGLICATO DISODICO del cual ya hicimos algunas consideraciones (121) (124):

- En pomada: Resultados discordantes ya que para unos son óptimos para otros nulos.

- Por vía oral: Sobre la idea de la existencia de posibles reacciones a Ag orales (alimentos) con Ac a nivel de la mucosa intestinal. Se han comunicado buenos resultados a dosis de 800 mg/día pero el estudio no fue a doble ciego y carece de fiabilidad. MOLKHOUS y col. (328) estudiaron 35 pacientes con DA en los que habían podido demostrar que eran alérgicos a varios alimentos mediante dietas de eliminación y reexposición, test de radio-alergo-sorbencia (RAST) y test de degranulación de basófilos humanos (HBDT). Se instauró tratamiento con esta sustancia por vía oral y se observó una mejoría de las lesiones cutáneas en estos pacientes con un efecto protector de la acción de los alérgenos alimentarios. Ese efecto protector sólo puede ser explicado por el bloqueo de la respuesta inmune en la pared intestinal y de la entrada del Ag. Estos mismos autores observaron que la mejoría se mantenía tomando el alimento al que el paciente es alérgico. Posteriormente, otros estudios parecen haber concluido con que el cromoglicato disódico por vía oral (285) y la cimetidina (401), no han aportado ningún beneficio clínico para la mayoría de los autores, aunque debemos aceptar que estas drogas son el inicio de una nueva generación de antagonistas relacionados con la histamina.



## **Acción sobre el bloqueo beta-adrenérgico:**

Aunque en la DA nunca se han utilizado los estimulantes-adrenérgicos, sí se han empleado en los casos en que los pacientes que padecen además asma bronquial. No se han observado en esos casos influencia alguna de estas sustancias en el curso de la DA. Tampoco se ha observado mejoría alguna con las xantinas en pomada. Por el contrario lo que da un resultado excelente en este proceso tanto por vía oral como local son los CORTICOIDES, ya que se ha demostrado que:

- Rompen el desequilibrio entre receptores alfa y beta restaurando la normalidad.

- Inhiben la síntesis de histamina.

Sin embargo poseen serios inconvenientes:

- a) A nivel general: Efectos sistémicos ampliamente conocidos por lo que su uso será exclusivo en los cuadros severos, muy extensos y en periodos de tratamiento cortos.

- b) A nivel cutáneo: Especialmente con las presentaciones fluoradas, pueden producirse atrofiás cutáneas especialmente inestéticas en la cara, erupciones de acné postcorticoideo, dermatitis perioral, rosácea esteroidea (eritema y telangiectasias). A pesar de ello son muy útiles correctamente usados. El corticoide ideal será aquél que combina potencia de acción con ausencia de efectos adversos locales y muy escasa absorción sistémica. Por ello la hidrocortisona tópica sigue siendo de elección sola o asociada a urea a 10% que aumentará al doble su poder de penetración cutánea. ALMEYDA y BURT (2) realizaron un estudio a doble ciego con un preparado de hidrocortisona al 0'1% en base esterilizada de carbamida en la DA y obtuvieron resultados clínicos de eficacia similares a los 17-valerato e beta-metasona sin los efectos indeseables propios de los corticosteroides fluorados. Habida cuenta que la preparación tiene propiedades de crema y de pomada, fue bien aceptada por los pacientes pudiéndose utilizar en los eczemas fisurarios. En un estudio a doble ciego, durante 3 semanas y realizando una valoración detenida de los síntomas subjetivos y objetivos en los pacientes con DA, KAPLAN y col. (250) demostraron que la cafeína al 30% con hidrocortisona al 0'55 tenía una eficacia similar al valerato de betametasona al 0'1% y muy superior a la hidrocortisona sola. Los autores preconizan pues el uso de dicha asociación que tendrían igual eficacia y efectos secundarios mucho menores que los corticoides fluorados. La eficacia e la cafeína podría radicar en la elevación de niveles locales de AMPc al inhibir la fosfodiesterasa.



## **Acción sobre los mediadores químicos ya liberados:**

El prurito es el síntoma dominante de la DA que induce al rascado y en consecuencia al empeoramiento de las lesiones.

Si el prurito está ocasionado por la histamina, su tratamiento de elección sería los antihistamínicos convencionales  $H_1$ . Sin embargo la utilidad de estos productos es más por los efectos colaterales de somnolencia y sedación que por el antihistamínico en sí mismo.

Los antihistamínicos han sido muy utilizados en el tratamiento de la DA y lo continúan siendo, pero cabe la pregunta de si son verdaderamente eficaces en este proceso o no. HANIFIN (94) considera que a los atópicos «los antihistamínicos les hacen dormir bien». MAIBACH (94) sugiere que los barbitúricos del tipo del fenobarbital son unos sustitutos aceptables de los antihistamínicos como sedativos, pues aunque no tienen efectos anti-pruriginosos, permiten dormir a los pacientes sin rascarse y como las áreas eczematizadas se estarán tratando con corticosteroides tópicos o de otras formas, el enfermo no precisará para nada los antihistamínicos. Por el contrario JONES (94) prefiere emplear la hidroxicina y DAHL (94) aconseja además evitar los factores ambientales que favorezcan el prurito, como es el caso del ejercicio físico y el abrigo excesivo. Estudios realizados para comparar la eficacia de la hidroxicina y la ciproheptadina (270), demostraron que la primera es mucho más eficaz en el tratamiento del prurito de la DA, mejorando tanto el de aparición diurno como el nocturno desde el primer día y por lo tanto la dermatitis. Se preconizan dosis de 1'25 mg/kg de peso/día.

En realidad los antihistamínicos son sustancias más empleadas en el tratamiento de la urticaria y angiodema. Actúan a nivel central, sobre el centro del prurito próximo al centro del dolor, elevando el umbral de estimulación para que iguales estímulos no se vean seguidos de las mismas respuestas de rascado. Sus principales indicaciones son, sin duda, las reacciones alérgicas incluidas fiebre del heno y rinitis alérgicas, conjuntivitis y urticarias tanto agudas como crónicas, así como todas las dermatosis que se acompañan de prurito. Sin embargo en el tema que nos ocupa no se manifiestan especialmente eficaces.

Especial comentario merecen los antihistamínicos de últimas generaciones. Así disponemos de la oxatomida, potente antialérgico por vía oral, con alto margen de seguridad terapéutica que se ha mostrado eficaz tanto en urticaria como en DA en estudios a doble ciego, sin embargo produce efectos colaterales de somnolencia y sequedad de boca similares a los antihistamínicos clásicos. Igualmente la terfenadina, de introducción reciente, también se ha mostrado eficaz en la DA, en estudios a doble ciego y aunque parece ser menos eficaz que la sustancia anterior, no va a producir



efectos secundarios sobre el SNC, al no traspasar la barrera hematoencefálica. El astemizol es un antagonista  $H_1$  de acción prolongada que se considera poco eficaz en la DA aunque en nuestra experiencia muestra cierto grado de eficacia en el mantenimiento del proceso. Tampoco atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no posee efectos depresores sobre el SNC pero sí estimula el apetito.

El ketotifeno y los antihistamínicos  $H_2$  solos o asociados a los  $H_1$  no se muestran eficaces en la DA.

El uso de los antihistamínicos deberá ser exclusivamente general y nunca de uso tópico, por su dudoso efecto real y su alto poder sensibilizante en esta forma de administración.

Un efecto antipruriginoso local podría conseguirse con el uso de:

1. Diversos productos, como cremas, lociones, etc. a base de mentol, fenol, alcanfor y otros que produzcan ciertos efectos anestésicos locales sin serlo o sean capaces de reemplazar la percepción (cambio de la sensación de prurito por la de frío).

2. Baños de harina de avena con jabón de salvado, que poseen claros efectos sedativos y relajantes del prurito.

3. Alquitranes, muy útiles por sus efectos desinfectantes, descamativos y antipruriginosos, basados en el poder reductor que poseen.

## **Medidas generales:**

Usar sustancias que contrarrestan la sequedad de la piel (hidratantes) y liquenificación (queratolíticos) como urea al 10% y ácido salicílico. En la actualidad se usa el ácido acetil salicílico (AAS) en el tratamiento de la DA (94).

En todas estas sustancias, deberán cuidarse con especial atención los vehículos y excipientes, evitando que contengan grasas abundantes que podrían producir una mejoría inicial pero a más largo plazo el empeoramiento de las lesiones por oclusión.

Es importante evitar ingredientes tales como la lanolina, perfumes, conservantes, etc. especialmente sensibilizantes y agentes irritantes como el resorcinol y otros. Dentro de este apartado de medidas generales se incluye evitar el contacto con ropas ásperas e irritantes que exacerben el prurito. Por ello se aconseja usar ropa interior de hilo o algodón.

BUSSE (94) hacía 3 observaciones a los proyectos de inmunoterapia específica o inespecífica en el tratamiento de la DA:

1. El incremento del nivel de IgG específica contra Ag.
2. Los basófilos de sangre periférica liberan histamina con menor frecuencia en situación in vitro.

3. El aumento de IgE frente a Ag respiratorios que se producen con menor frecuencia después de la inmunoterapia.

Los prick-test en la DA plantean serias dudas sobre su validez e interpretación. Algunos estudios parecen indicar que la leche de vaca y otros alergenicos pueden agravar la DA, aunque no sean la primera causa del proceso (15) (169). Se ha encontrado una alta proporción de ERA en los pacientes atópicos (384) que presentan uno o más prick-test positivos.

Sobre la base de reconocer que la DA tiene una etiología multifactorial, con frecuente predisposición genética y presencia de diferentes alteraciones inmunológicas y no inmunológicas (363) (364) (400), se podría sugerir un tratamiento de hiposensibilización. Dicha terapéutica es muy útil en la fiebre del heno, aunque por un mecanismo desconocido (343). En el asma por el contrario, tiene un valor incierto, aunque algunos creen que aporta cierta mejoría al proceso (528) (49), sin embargo en la DA es una aptitud terapéutica que debe ser poco usada y reservada tan sólo para casos excepcionales de muchos años de evolución (474) (400), así como en algunos experimentos controlados (257). Incluso hay muchos autores que contraíndican las terapéuticas hiposensibilizantes en la DA. A pesar de lo expuesto se ha utilizado como tratamiento en un grupo de pacientes con DA severa y rebelde a la terapéutica actual, muy bien seleccionados previamente. El resultado fue de marcada mejoría (385). De todas formas no debemos olvidar que existen otros tratamientos que deberán ser instaurados previamente, sin que se deba preconizar un tratamiento hiposensibilizante en la DA, salvo en casos muy concretos, en los que sólo debemos esperar la mejoría del componente alérgico del proceso multifactorial.

En la DA existen una serie de alteraciones alérgicas asociadas como son fiebre del heno, test cutáneos inmediatos positivos y niveles aumentados de IgE, todo lo cual indica la existencia de alergia inmediata o anafiláctica. Por el contrario el eczema no es el signo inicial de las reacciones mediadas por IgE ya que en este proceso, hay un aumento de IgG y depresión de inmunidad de base celular (431) (59). Es posible que las alteraciones inmunológicas y los signos clínicos de la DA sean el resultado de una falta de control de las células efectoras T y B a consecuencia de un posible defecto de las células supresoras. Además existen una serie de anomalías que no son atribuibles a la alergia (bajo umbral de prurito, piel seca, influencias nerviosas, tendencia a la vasoconstricción y anomalías farmacológicas).



## Otras medidas terapéuticas:

Ante lo desalentador muchas veces del tratamiento en la DA existen algunos procedimientos terapéuticos no relacionados con lo que sabemos de la fisiopatología del proceso. Así tenemos el PUVA (psoralenos + UVA) basado en las observaciones de la frecuente mejoría que los pacientes experimentan en el verano de manera significativa tras la exposición a la luz solar.

Los individuos afectados por la DA, suelen referir una mejoría sensible durante la época estival. Ello impulsó a BINET y col. (36) a evaluar la respuesta en estos pacientes de la fotoquimioterapia oral a pesar de las escasas publicaciones que existen a cerca de los resultados de la PUVA-terapia en la DA. Pudieron extraer las siguientes conclusiones:

1. Eficacia total en el tratamiento de ataque, aunque lenta de obtener en la totalidad de los pacientes, con evidente acción local de la PUVA-terapia mientras que los UVB son ineficaces en este proceso.

2. Se tienen grandes dificultades en el tratamiento de mantenimiento, apreciándose una rápida recaída al disminuir el ritmo de las sesiones.

3. Frecuente riesgo de desencadenamiento de brotes de herpes simple (origen pseudo-solar) lo que le confiere gravedad a la DA ya que este proceso acostumbra a evolucionar violentamente en los individuos atópicos.

4. Mayor y más rápida eficacia si se asocia corticoterapia local.

5. Incertidumbre de los efectos a largo plazo del PUVA en este proceso.

En conclusión, para estos autores, la PUVA-terapia puede ser un sistema útil en algunos casos muy bien seleccionados pero no debe indicarse como tratamiento de primera intención aunque el proceso esté muy extendido y sólo como terapéutica inicial, pues el mantenimiento es un fracaso.

SOPPI y col. (464) administraron metoxaleno y luz ultravioleta a algunos pacientes con DA observando que la mayoría experimentaba una mejoría clínica. El metoxaleno + UV induce cambios inmunológicos, clínicos y sistémicos, con disminución de las respuestas a mitógenos que los pacientes con DA severa tenían normales y aumento de la actividad T supresora no específica, que está disminuida habitualmente en estos pacientes. No se observó ninguna relación entre los parámetros inmunológicos y la gravedad del cuadro. Por ello no parece probable que los cambios inmunológicos observados estén relacionados con el proceso de curación que induce el metoxaleno + UV.

SALO y col. (438) trataron pacientes con DA y dermatitis seborreica con:

- Fototerapia ultravioleta selectiva (FUS): 4 sesiones/semana.

- Fotoquimioterapia (PUVA): 3 sesiones/semana.

La frecuencia del tratamiento fue aumentando hasta obtener mejoría.

Se vio que el FUS era tan eficaz como el PUVA en ambos procesos y tenía la ventaja de poseer menores efectos secundarios.

La fotoquimioterapia es un tratamiento eficaz en la DA siempre que se administren dosis dobles a las utilizadas en la psoriasis y se instaure un tratamiento de mantenimiento a base de una sesión cada 1-2 semanas. Su mecanismo de acción es local y no sistémico (498). Es mejor que los UVB en el tratamiento de la DA, a pesar de que el proceso mejora durante el verano, lo que sería una contradicción en principio. Sin embargo existen otros factores que influyen en esa mejoría:

1. El agua de mar.
2. Disminución del stress.
3. Otros elementos del espectro solar electromagnético.

Recientemente HANIFIN (172) ha observado buenos resultados con el inhibidor de PDE Ro 20-1724, aplicado tópicamente. No han sido útiles por el contrario el uso de teofilina sistémica a altas dosis para el asma en el síndrome atópico, posiblemente a causa de una liberación cutánea inadecuada o a consecuencias del tejido que sirve de blanco o diana.

En la actualidad hemos ensayado con magnífico resultado, el ANAP-SOS en el tratamiento de la DA. Esta sustancia (Polypodium Leucotomos, rhizoma del helecho Calaguala) ha determinado mejorías que con otras sustancias no habíamos logrado anteriormente consiguiendo que el paciente experimente un progreso ostensible durante periodos de tiempo muy superiores a los que lográbamos con otros procedimientos. Este producto que parece actuar estimulando las células supresoras y en general a los linfocitos T, se encuentra todavía en fase de estudio. Se sospecha que se trata realmente de un corticosteroide o sustancia similar de mayor nature.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA DA:

El tratamiento de la DA (495) consiste, después de la conveniente mentalización de los padres, en el caso de los niños atópicos, en:

1. Desinfección de las lesiones dos veces al día con un baño de antisépticos líquidos.
2. En las fases exudativas es aconsejable aclarar en un baño de permanganato potásico al 1/10.000.
3. Proceder al secado de las lesiones y aplicar unturas de soluciones antisépticas, de secantes y acuosas, como es el caso de la eosina al 2% en agua y el nitrato de plata al 1%.

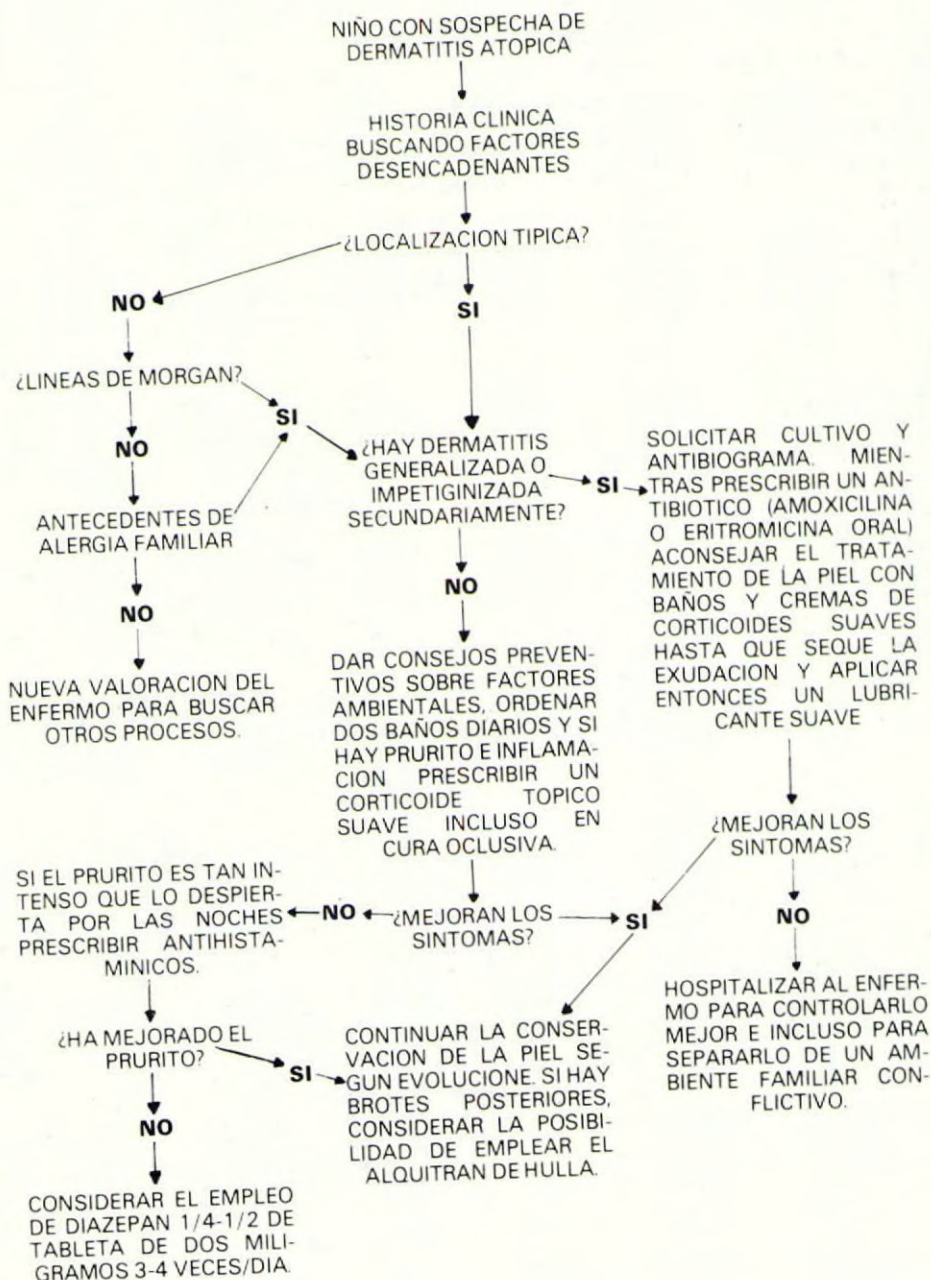
A la semana del tratamiento anterior puede comenzarse con un corticosteroide en *crema* en las lesiones inflamatorias en *pomada* en las liquenificaciones y en *loción* en el cuero cabelludo. Este corticosteroide debe



tener una actividad media o alta y sus aplicaciones serán de un ritmo tal, que permitan la saturación de los receptores cutáneos tras unos 8 días de tratamiento. Hay que realizar controles médicos para evitar la automedicación. Si el prurito es muy intenso, sobre todo al principio podrían estar indicados los antihistamínicos orales pero sólo se muestran útiles al principio. Posteriormente son inútiles e incluso peligrosos. Solamente ante la sobreinfecciones de las áreas eczematosas se administrará un antibiótico por vía general, con eficacia frente a los estafilococos y/o estreptococos, como gérmenes más usuales. Así se recomienda la administración de amoxicilina sola o asociada a clavulánico a dosis habituales. Estarán contraindicados los betalactámicos y corticoides por vía oral al menos como tratamientos habituales. Las restricciones alimentarias son innecesarias e incluso peligrosas. Sólo estarán justificadas en los casos de clara demostración con relación causa-efecto.

Tiene sumo interés el esquema de identificación y tratamiento del niño con DA de GRIESEMER (155). Igualmente es aconsejable entregar a cada uno de los pacientes folletos explicativos de «cuidados especiales en los pacientes atópicos» y en el caso de enfermedad respiratoria atópica asociada de «preparación de una habitación libre de polvo».

# IDENTIFICACION Y TRATAMIENTO DEL NIÑO CON DERMATITIS ATOPICA (ESQUEMA DE GRIESEMER)





## ANEXOS

### **CUIDADOS ESPECIALES EN LOS PACIENTES ATOPICOS:**

#### **A) Factores desencadenantes o agravantes de la DA:**

1. El calor y los esfuerzos físicos bruscos.
2. El frío.
3. Cambios bruscos de la temperatura ambiental.
4. Sudoración, sobre todo si aparece bruscamente.
5. Ciertos alérgenos alimentarios (pescado azul, huevos, trigo, leche, chocolate, aditivos, conservadores y colorantes, entre otros muchos). Comidas muy calientes y/o condimentadas.
6. Alérgenos inhalatorios y ambientales: polvo de la casa, plumas, caspa, pólenes, etc., tanto por contacto exterior y penetración transepidérmica como por inhalación.
7. Artículos específicos de vestir: lanas, sedas, prendas de satén, etc.
8. Casi todos los vendajes oclusivos, prendas de vestir apretadas u oclusivas, aplicación de pomadas o ungüentos grasos.
9. El stress, la fatiga o las emociones.
10. La fricción incluyendo el rascado.
11. Jabones, detergentes y álcalis.
12. La exposición a ciertos microorganismos y virus, tanto en infecciones locales como focales.

#### **B) Consejos para el cuidado del niño con DA:**

La piel del niño es extremadamente sensible a la irritación y fácilmente pierde su humedad natural. Muchos factores del medio ambiente pueden producirle prurito y la necesidad de rascarse, lo cual también contribuye a la aparición de dermatitis.

A continuación se exponen algunos consejos que pueden ayudar a mejorar la dermatitis que padece el niño, así como quizás a prevenir su recidiva.

## CUIDADO PERSONAL:

«Mantenga cortas las uñas del niño, suaves y limpias. Báñelo con un jabón suave o no lo use, siguiendo además las indicaciones que le dé su médico cuando presente un episodio de agudización de la enfermedad».

## TIPO DE ROPA QUE DEBE USAR:

«Vista a su niño con ropa holgada de algodón, a menos que esté usted segura que no le irritan los materiales sintéticos. Proteja su piel, no permita el contacto con el adulto que vista ropa áspera o de lana. Los pantalones largos y las camisas y camisetas de manga larga, ayudan a protegerlo del excesivo rascado.

Evite cubrir con mucha ropa al paciente, ya que el calor y el sudor agravan la dermatitis».

## HUMEDAD Y TEMPERATURA:

«Asegúrese de que la humedad de su casa es adecuada. Si es necesario aumentarla en el cuarto del niño, utilice con preferencia un humidificador de vapor frío.

Mantenga la temperatura del cuarto en cifras moderadas, nunca mayores de los 24° C».

## JUEGOS Y JUGUETES:

«No restrinja los juegos del niño, pero procúrele poca actividad para evitar que se acalore.

Suprima los juguetes de peluche o que tengan superficies irregulares o rugosas».

## CUARTO Y CAMA:

«Cambie las alfombras rugosas o de lana que puedan haber en el cuarto del niño, sobre todo si está en edad de gatear.

Coloque una cubierta de algodón sobre el plástico del colchón. En cualquier edad, use sábanas de algodón reblandecidas por el lavado repetido».

## EMOCIONES Y STRESS:

«No regañe al niño porque se rasque, ya que ello conduce a que se frustre, enoje, se ponga más tenso y consecuentemente se rasque más. Trate de desviar su atención con un juguete.

Espere episodios de brotes de dermatitis cuando el niño sufra stress, dentición o un simple resfriado».



## **PREPARACION DE UNA HABITACION LIBRE DE POLVO:**

1. La habitación contendrá sólo una cama, si es posible de hierro, con una mesilla de noche muy simple y una silla de madera o metal.

2. Se eliminan todos los muebles sobrantes, así como alfombras, cortinas, tapices y se desalojan los armarios empotrados (guardar la ropa en otro sitio).

3. Limpiar la habitación procediendo a cerrar cualquier comunicación con el exterior (orificios de ventilación del techo, rendijas de puertas y ventanas, etc.) Lavar bien las paredes, techos y suelos, así como los armarios empotrados.

4. Lavar a fondo la cama y el somier. Enfundar el colchón en tela de algodón, si es posible y proceder igualmente con la almohada.

5. Hacer la cama siempre con juegos de sábanas viejas o muy lavadas, utilizando mantas de algodón y no de lana.

6. No utilizar nunca, cubrecama muy gruesos que puedan albergar polvo. Nunca emplear cojines, alfombras gruesas, etc.

7. Poner alfombras de tela que se puedan lavar una vez por semana.

8. Limpiar diariamente la habitación y hacer limpieza a fondo una vez por semana (utilizar aspiradora, si es posible para no levantar polvo). Diariamente es aconsejable pasar un trapo húmedo por todas las superficies de madera y por el suelo.

9. Deberá vestirse y desvestirse al paciente fuera de la habitación, que sólo utilizará para dormir. La temperatura del cuarto oscilará de 20 a 24° C.

10. Alejar del enfermo cualquier objeto de pelo, lana o que pueda ser receptáculo de polvo. El resto de la cama es conveniente limpiarlo con aspirador y buena ventilación. Si es un niño el paciente, eliminar los juguetes que puedan acumular polvo.





## BIBLIOGRAFIA

- (1) ABRAMSON, J. (1982): «Antistaphylococcal IgE in patients with atopic dermatitis». J. Am. Acad. Dermatol. **7**:105.
- (2) ALMEYDA, J. and BURT, B. W. (1974): «Double blind controlled study of treatment of atopic eczema with a preparation of hydrocortisone in a new drug delivery system versus betamethasone 17-valerate». Brit. J. Derm. **91**:579.
- (3) ALLEN, D. H.; MATHISON, D. A.; WARNER, P. D.; ARROYANE, C. M.; PLOW, E.; SIMON, R. A. and TAN, E. M. (1971): «Mediator release during methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients». J. Allergy Clin. Immunol. **61**:140.
- (4) ALLWOOD, G. G. (1975): «The migratory behavior of T blast to contact sensitivity reaction in actively and passively sensitized mice». Immunology. **28**:681.
- (5) ALONSO HERRERO, E.; RICO DIAZ-PENA, M. A. y OJEDA CASAS, J. A. (1980): «Papel de la atopia en el determinismo de la Dermatitis Atópica». Allergol. Immunopathol. Supp. VII, XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 193.
- (6) AMBLARD, P.; BEANI, J. C. et REYMOND, J. L. (1982): «Photo-allergie rémanente aux phénothiazines chez l'athopique». Ann. Dermatol. Venerol. **109**:225.
- (7) ANDERS, E. M. and NATUIG, J. B. (1976): «Cell-mediated immunity to virusen measured by the indirect agarose technique of leukocyte migration inhibition». Cell. Immunol. **27**:214.
- (8) ANDERSEN, E. and HJORTH, N. (1975): «B lymphocytes, T lymphocytes and PHA responsiveness in atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Stockh.). **55**:345.
- (9) ANGELINI, G. and MENEGHINI, C. L. (1977): «Contact and bacterial allergy in children with atopic dermatitis». Contact Dermatitis. **3**:163.
- (10) ANTONAYA MUELAS, J. y MUÑOZ MARTINEZ, M. C. (1980): «Evolución histórica, edad de comienzo e importancia del sexo en la Dermatitis Atópica». Allergol. Immunopatol. Supp. VII, XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 209.
- (11) ARCHER, C. B.; MORLEY, J. and McDONALD, D. M. (1983): «Impaired lymphocyte cyclic adenosine monophosphate responses in atopic eczema». Brit. J. Derm. **109**:559.
- (12) ARROYATE, C. M.; VALLOTA, E. H. and MULLER-EBERMARD, H. J. (1974): «Lysis of human erythrocytes due to activation of the alternate complement pathway by nephritis factor (C<sub>3</sub>NeF)». J. Immunol. **113**:764.
- (13) ASHERSON, G. L.; ALLWOOD, G. G.; MAYHEW, B. (1973): «Contact sensitivity in the mouse: XI. Movement of T blast in the draining lymph nodes to sites of inflammation». Immunology. **25**:485.
- (14) ASTOR, S. H.; SPITLER, L. E.; FRICK, O. L. (1973): «Human leukocyte migration with skin reactivity». J. Immunol. **110**:1.174.
- (15) ATHERTON, D. J.; SEWELL, M.; SOOTHILL, J. F. and WELLS, R. S. (1978): «A double-blind controlled cross-over trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema». Lancet. **1**:401.
- (16) BAER, R. L. (1959): «Dermatitis Atópica». Clin. Med. Nort. (ed. esp.) p. 765.
- (17) BAHNA, S. L. (1984): «IgE and atopia concordances in twins». International Symposium on prevention of allergic diseases. Florence, June 24-27. Abstracts Book. Italy.
- (18) BAMSHAD, J. (1969): «Catechol-O-methyl transferase in skin of patients with atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **52**:100.
- (19) BARAZAL, M.; ORGEL, H. A. and HAMBURGER, R. (1971): «IgE levels in normal infants and mother and an inheritance hypothesis». J. Immunol. **107**:794.
- (20) BARNES, P.; FITZGERALD, G.; BROWN, M. and DOLLERY, C. (1980): «Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine histamine and cortisol». N. Engl. J. Med. **306**:263.
- (21) BEARD, L. J.; THONG, Y. H. and TURNER, T. W. (1981): «The immunologic state of children with atopic dermatitis». Acta Paediatr. Scand. **70**:551.



- (22) BEER, D. J.; SOTER, N. A.; OSBAND, M. E.; McCAFFREY, R. P. and ROCKLIN, R. E. (1981): «Ab-normal histamine-activated suppressor cell activity in atopic subjects». Clin. Res. **29**:491A.
- (23) BENEKENS-KESTELYN, J. (1965): «Contribution a l'étude de Prurigo de Besnier». Arch. Belges Dermatol. Syphil. **21**:13.
- (24) BENNICH, H.; ISHIKAZA, T.; JOHANSSON, S. G. O.; ROWE, D. S.; STANWORTH, D. R. and TERRY, W. D. (1968): «Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin». Bull. World Health Org. **38**:151.
- (25) BENNICH, H.; ISHIKAZA, K.; ISHIKAZA, T. and JOHANSSON, S. G. O. (1969): «A comparative antigenic study of gamma E-globulin and myeloma-IgND». J. Immunol. **102**:826.
- (26) BENNICH, H. and JOHANSSON, S. G. O. (1971): «Structure and junction of human immunoglobulin E». Adv. Immunol. **13**:1.
- (27) BERG, T. and JOHANSSON, S. G. O. (1969): «IgE concentrations in children with atopic diseases». Int. Arch. Allergy appl. Immunol. **36**:219.
- (28) BERG, T. and JOHANSSON, S. G. O. (1969): «Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE». Acta Paediatr. Scand. **58**:513.
- (29) BERNSTEIN, R. A.; LINARELLI, L.; FACTOR, M. A.; FRIDAY, G. A.; DRASH, A. L. and FIREMAN, P. (1972): «Decreased urinary cyclic AMP in asthmatics». J. Lab. Clin. Med. **80**:772.
- (30) BERRENS, L. y KERSTEN, W. (1979): «El síndrome de atopía». Med. Klin. (ed. esp.) **219**:26.
- (31) BERRETTY, P. J. M. and CORMANE, R. H. (1979): «Immunofluorescences studies on eosinophilic granulocytes». Brit. J. Derm. **101**:309.
- (32) BESNIER, M. E. (1982): «Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques». Ann. Dermatol. Venerol. **23**:634.
- (33) BEUREY, J.; WEBER, M.; PAGNY, H. et VADOT, J. (1973): «Taux d'IgE et eczème atopique: Premiers résultats. Étude comparative avec le test au latex histamine». Réunion de Paris, Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 10 mai.
- (34) BEUREY, J.; WEBER, M.; EICH, D.; DOLLARD, M. C. et THANRY, P. (1982): «Hérédité et prévention de l'atopie». Ann. Dermatol. Venerol. **109**:481.
- (35) BINAZZI, M.; MIRANDA, R. and FRICILLI, S.: «Incidence and behavior of delayed hypersensitivity reactions in patients with atopic dermatitis». Arch. Ital. Dermatol. Venerol. Sessuol. **39**:61.
- (36) BINET, O.; ARON-BRUNETIERE, R.; CUNEO, M. et CESARO, M. J. (1982): «Photochimiothérapie par voie orale et dermatite atopique». Ann. Dermatol. Venerol. **109**:589.
- (37) BLANCO, A.; ANDION, R.; LINARES, P. y SANCHEZ VILLRES, E. (1975): «La alergia a los pelos de animales y sus manifestaciones cutáneas». Ann. Esp. Pediat. **8**:609.
- (38) BLAYLOCK, W. K. (1976): «Atopic dermatitis: diagnosis and pathobiology». J. All. Clin. Immunol. **57**:62.
- (39) BLUMENTHAL, M. N.; MENDELL, N. and YUNIS, E. (1980): «Immunogenetics of atopic diseases». J. Allergy Clin. Immunol. **65**:403.
- (40) BLUMENTHAL, H. N. (1984): «Genetics of IgE mediated diseases». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence, June 24-27, abstracts book, Italy.
- (41) BORELLI, S. and SCHNYDER, U. W. (1965): «Neurodermitis constitutionalis sive atopica II». Teil in Miescher G., Stock H., ed. Handbuch der Haut-und Geschlechts Krankheiten Ergänzungswek. Berlin, Julius Springe, vol. 2/1, p. 234.
- (42) BOURNE, H.-R.; LICHTENSTEIN, L. M.; MELMON, K. L.; HENNEY, C. S. WEINSTEIN, Y.; and SHEARER, G. M. (1974): «Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP». Science. **184**:19.
- (43) BOUSQUET, J.; ANDARY, M.; CLOT, J.; GUILHOU, J. J. and MEYNADIER, J. (1978): «In vitro immunological studies in atopic and contact dermatitis». Ann. Allergy. **41**:170.
- (44) BOUSQUET, J. et MICHEL, F. B. (1980): «Sous populations lymphocytaires et maladies atopiques». Fisons information service 'Lymphocytes et immuno-allergologie'. Journées d'étude Hôtel Nikko/14 mars, Hôpital Pasteur/15 mars, p. 51.
- (45) BRAATHEN, L. R.; FORRE, O.; NATVIG, J. B. and RAJKA, G. (1978): «Lymphocyte subpopulations, serum immunoglobulins and complement factors in patients with atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **98**:521.
- (46) BRAATHEN, L. R.; FORRE, O.; NATVIG, J. B. and EEG-LARSEN, T. (1979): «Predominance of T lymphocytes in the dermal infiltrate of atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **100**:511.
- (47) BRAUN-FALCO, O. and BURG, G. (1974): «Zelluläres Infiltrat und Kapillaren bei Neurodermitis diffusa Quantitativ enzymzytoche mische und histochemische Untersuchungen». Arch. Derm. Fors. **249**:113.
- (48) BREHM, G. (1974): «Verhalten von Immunoglobulin E bei ausgewählten Dermatosen». Arch. Derm. Fors. **248**:329.
- (49) BRITISH MEDICAL JOURNAL (1978): «Allergy to house dust mite in childhood asthma». Brit. Med. J. **2**:589.
- (50) BROSTOFF, J.; JOHNS, P. and STANWORTH, D. E. (1977): «Complexed IgE in atopy». Lancet. **2**:741.
- (51) BUCKELEY, R. H. and BECKER, W. G. (1978): «Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis». Immunol. Rev. **41**:288.



- (52) BUCKLEY, R. H.; DEES, S. C. and O'FALLON, W. (1968): «Serum immunoglobulin levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy». *Pediatrics*. **41**:600.
- (53) BUCKLEY, R. H. and DEES, S. C. (1969): «Correlation of milk precipitins with IgA deficiency». *New Engl. J. Med.* **281**:464.
- (54) BURGER, D. R.; LILLEY, D. P. and VETTO, R. M. (1974): «Lymphocyte suppression associated with alpha globulin: Changes in cellular immunity». *Cell. Immunol.* **10**:432.
- (55) BUSINCO, L.; BUSINCO, A.; CANTINA, A.; GALLI, E.; INFUSSI, R. and BENINCORI, N. (1982): «Results of a milk and/or egg diet in children with atopic dermatitis». *Allergol. Immunopathol.* **10**:283.
- (56) BUSSE, W. W. and LLE, T. P. (1976): «Decreased adrenergic responses in lymphocytes and granulocytes in atopic eczema». *J. Allergy Clin. Immunol.* **58**:586.
- (57) BUSSE, W. W. and LANTIS, S. D. H. (1979): «Impaired H<sub>2</sub> histamine granulocyte release in active atopic eczema». *J. Invest. Derm.* **73**:184.
- (58) BYROM, N. A.; STAUGHTON, R. C. D.; CAMPBELL, M. A.; TIMHM, D. M.; CHOOI, M.; COPEMAN, P. W. N. and HOBBS, J. R. (1979): «Thymosin-inducible 'null' cells in atopic eczema». *Brit. J. Derm.* **100**:499.
- (59) BYROM, N. A. and TIMLIN, D. M. (1979): «Immune status in atopic eczema». *Brit. J. Derm.* **100**:489.
- (60) CALDERON, J. and UNANUE, E. R. (1975): «Two biological activities regulating cell proliferation found in cultures of peritoneal exudate cells». *Nature*. **253**:359.
- (61) CARAPETO, F. J.; WINKELMANN, R. K. and JORDON, R. E. (1976): «T and B lymphocytes in contact and atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **112**:1095.
- (62) CARAPETO, F. J. y MARTIN PASCUAL, A. (1978): «Aspectos inmunológicos del eczema». *Medicine*. **14**:867.
- (63) CARNEY, R. G. (1962): «Eye color in atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **85**:17.
- (64) CARR, R. H.; BUSSE, W. W. and REED, C. E. (1973): «Failure of catecholamines to inhibit epidermal mitoses in vitro». *J. Allergy Clin. Immunol.* **51**:255.
- (65) CENCI, J.; FERRANINI, A.; MURATONE, L.; DEL MEDICO, P. BATTISTA, F. and TURSI, A. (1984): «The normal range of serum IgE in a selected group of young people». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence, June 24-27, abstracts book. Italy.
- (66) CHAI, H.; FARR, R. S.; FROELICH, L. A.; MATHISON, D. A.; McLEAN, J. A.; ROSENTHAL, R. R.; SHEFFER, A. L.; SPECTOR, S. L. and TOWNLEY, R. G. (1975): «Standardization of bronchial inhalation challenge procedures». *J. Allergy Clin. Immunol.* **56**:323.
- (67) CHAN, S. C.; GREWE, S. R.; SAFKO, M. J. and HANIFIN, J. M. (1981): «Enhanced leukocyte phosphodiesterase activity in atopic dermatitis and after histamine-mediated desensitization». *Clin. Res.* **29**:597.
- (68) CHAMPION, R. H. (1963): «Abnormal vascular reactions in atopic eczema». *Brit. J. Derm.* **75**:12.
- (69) CHAPMAN, M. D.; ROWNTRETE, S.; MITCHELL, E. B.; PRISCO DI PRISCO DE FUENMAYOR, M. C. (1983): «Quantitative assessments of IgG and IgE antibodies to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis». *J. Allergy Clin. Immunol.* **72**:27.
- (70) CHLEBAROV, S. (1972): «Acetylcholine Spiegel im Blut und serum cholinesteraseaktivität bei Klindermit Neurodermitis constitutionalis mit und ohne Asthma bronchiale». *Arch. Derm. Forsch.* **224**:338.
- (71) CISLO, M. und WOYTON, A. (1975): «Das Verhalten des Lymphozyten-transformationstest bei Exacerbationen und Remissionen des endogenen Ekzems (Atopic Dermatitis)». *Derm. Monatssch.* **161**:108.
- (72) CLARKE, J. A.; DONALLY, H. H. and COCA, A. F. (1928): «Studies in specific hypersensitivity XXXII. On the influence of heredity in atopy». *J. Immunol.* **15**:9.
- (73) CLAUSEN, J. E. (1973): «Migration inhibitory effect of cell-free supernatants from tuberculin-stimulated cultures of human mononuclear leukocytes demonstrated by two-step MIF agarose assay». *J. Immunol.* **110**:546.
- (74) CLEMENTE POLLAN, J.; SANEZ MARTIN, T.; ALCOVER SANCHEZ, R.; LOSADA COSME, E.; GUTIERREZ IBAÑEZ, M. A. y CASARES GUILLEN, J. (1982): «Alteraciones inmunológicas en la dermatitis atópica. Papel de las inmunoglobulinas y del complemento». *Rev. Esp. Pediat.* **224**:112.
- (75) CLENDENNING, W. E.; CLACK, W. E.; OGAWA, M. and ISHIKAZA, K. (1973): «Serum IgE studies in atopic dermatitis». *J. Invest. Derm.* **61**:223.
- (76) CLENDENNING, W. E.; DEOREO, G. A. and STOUGHTON, R. B. (1959): «Serotonin: its effect in normal and atopic skin». *Arch. Derm.* **79**:503.
- (77) COCA, A. F. and COOKE, R. A. (1923): «On the classification of the phenomena of hypersensitivity». *J. Immunol.* **8**:163.
- (78) COCA, A. E. and GROVE, E. (1925): «Studies in hypersensitivity. A study of the atopic reagins». *J. Immunol.* **10**:445.
- (79) COCA, A. E.; WALLZER, F. M.; THOMMEN, A. A. (1931): «Asthmas and hay fever in theory and practice». Springfield I. L., Charles C. Thomas Publisher, London, p. 38.
- (80) COHEN, H. I. (1976): «Inmunología de la dermatitis atópica». *Cutis (ed. esp.)*. **1**:494.



- (81) COLLINS-WILLIAMS, C.; TRACHYK, S. J. and TOFT, B. (1967): «Quantitative immunoglobulins in children with intractable asthma». *Ann. Allergy*. **25**:177.
- (82) CONDE HERNANDEZ, J.; CONEJERO RAMOS, A.; ZAMBRANO CARRANZA, J. I. y NUÑEZ ROLDAN, A. (1980): «Genética y atopía». *Allergol. Immunopathol. Supp.* VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov., p. 175.
- (83) COOKE, R. A. and VANDERVEER, A. (1916): «Human sensitization». *J. Immunol.* **1**:201.
- (84) COOPER, E. H.; BANKHAM, P. and HALE, A. J. (1963): «Observations of the proliferation of human leukocytes cultured with phytohemagglutinine». *Brit. J. Haemat.* **9**:101.
- (85) COOPER, E. H.; KAMIEROWSKI, J. A.; WUEPPER, K. D. and HANIFIN, J. M. (1983): «Foll subject enumeration and functional analysis in atopic dermatitis». *J. Invest. Derm.* **80**:139.
- (86) COPEMAN, P. W. M. and WINKELMANN, R. K. (1969): «Vascular changes accompanying white dermographism and delayed blanch in atopic dermatitis». *Brit. J. Derm.* **81**:944.
- (87) CORMANE, R. H.; HARMELINCK, F. and HUSZ, S. (1975): «B and T lymphocytes in certain varieties of dermatitis». *Ann. NY Acad. Sci.* **254**:592.
- (88) CORMANE, R. H.; HUSZ, S. and HAMERLINCK, F. (1974): «Immunoglobulin and complement bearing lymphocytes in allergic contact dermatitis and atopic dermatitis (eczema)». *Brit. J. Derm.* **90**:597.
- (89) CUEVAS AGUSTIN, M.; ALVAREZ CUESTA, E.; MONEO GOIRI, I. y BOTELLO GIL, A. (1980): «Detección de anticuerpos específicos IgG, IgA, IgM e IgE frente a alérgenos alimenticios por ELISA en la dermatitis atópica». *Allergol. Immunopathol. Supp.* VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 219.
- (90) CUSUMANO, D.; BERMAN, B. and BERSHAD, S. (1983): «Dermatoglyphic models in patient with atopic dermatitis». *J. Am. Acad. Derm.* **8**:207.
- (91) CURRIE, J. M.; WRIGHT, R. C. and MILLER, O. G. (1971): «The frequency of warts in atopic patients». *Cutis*. **8**:243.
- (92) CSANECKI, N.; SIFTER, M. and STINGL, G. (1979): «T-cell subpopulations in atopic dermatitis». Seventh Annual Meeting of the 'Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung' (ADF), Innsbruck, Dpto. Dermatology Univ. Innsbruck, abstracts, p. 197.
- (93) DAHL, M. V.; CATES, K. L. and QUIE, P. G. (1978): «Neutrophil chemotaxis in patients with atopic dermatitis without infection». *Arch. Derm.* **114**:554.
- (94) DAHL, M. V.; SULZBERGER, M. B.; MAIBACH, H. I.; MILLIKAN, L. E.; JORDAN, W. P.; KRUEGER, G. G.; HANIFIN, J. M.; FELLNER, M.; JONES, H. E.; BLAYLICK, K.; BUSSE, W.; MESCON, H. and ROGERS, R. S. (1983): «Some aspects of atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **119**:237.
- (95) DAVIS, M. J. and LAWLOR, J. C. (1958): «Observations on the delayed blanch phenomenon in atopic subjects». *J. Invest. Derm.* **30**:127.
- (96) DELESPESE, G.; SARFATI, M.; ROCHA, G.; RECTOR, E. and SEHON, A. M. (1984): «In vitro synthesis of human IgE». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence, June 24-27, abstracts book. Italy.
- (97) DESMONS, F. (1979): «Les IgE chez les enfants atteints d'eczéma atopique avec ou sans asthme». *Bull. Actual. Thérap.* **78**:2363.
- (98) DIAZ PENA, J. M.; ALONSO LEBRERO, E.; LASO, M. T. y OJEDA CASAS, J. A. (1980): «Evidencia de atopía en dermatitis atópica II. IgE y reagentes». *Allergol. Immunopathol. Supp.* VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 201.
- (99) DUCHATEAU, J. and CASIMIR, G. (1983): «Neonatal prediction of atopy». *Lancet*. **1**:413.
- (100) DULANTO, F. y OCAÑA, J. (1959): «La dermatitis atópica». *Rev. Clin. Esp.* **5**:287.
- (101) DUPREE, E.; FRIEDMAN, J. M.; LAND, R. N. (1975): «Cell-mediated immunity in atopic dermatitis». *J. Allergy Clin. Immunol.* **55**:102A.
- (102) DUPRE, A.; CHRISTOL, B. et LASSERE, J. (1981): «Dermatite atopique et surinfection a Pox-virus». *Ann. Dermatol. Venerol.* **108**:829.
- (103) EBBECKE, U. (1917): «Die Lokale vasomotorische Reaktion (L.U.R.) der Haut und der inneren Organe». *Pflügers Archiv Für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. **169**:1.
- (104) EDITORIAL (1969): «An atopic Theorem». *Trans. Rep. St. John's Hosp. Derm. Soc.* **55**:106.
- (105) EDITORIAL (1980): «IgE y RAST en alergia pediátrica». *Tribuna Médica*. **84**:6.
- (106) ELLIOT, S. T. and HANIFIN, J. M. (1979): «Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocyte transformation in atopic dermatitis: dissociation in atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **115**:36.
- (107) ELLIOT, S. T. and HANIFIN, J. M. (1979): «Lymphocyte response to phytohemagglutinin in atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **115**:1424.
- (108) ELLISTON, W. L. (1982): «Cell-mediated hypersensitivity at antigen acarus in atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **118**:26.
- (109) ELVES, N. W.; ROATH, S.; TAYLOR, G. and ISRAELO, M. C. G. (1963): «The in vitro production of antibody lymphocytes». *Lancet*. **1**:1292.
- (110) ENDRE, L.; OSVATH, P. und PETER, F. (1980): «Untersuchung des IgE-Spiegels Milch- und Eirantigen-spezifischer Sera bei allergischen Kindern». *Allergie J. Immunol.* **26**:15.
- (111) ENGELHARDT, A. (1965): «Gefäßreaktionen bei verschie de nin Formen des mikrobiellsebhorrhoischen Ekzmes als nosologischen Ordnungsprinzips». *Arch. Klin. Exp. Derm.* **223**:16.



- (112) ERARD, P. (1974): «*Technical study of the leukocyte migration inhibition test in agarose: Application to PPD and to hepatitis B antigen*». Clin. Exp. Immunol. **18**:439.
- (113) FANTOZZI, I. R., MASSINI, E., BLANDINA, P. and MANNAIONI, P. F. (1979): «*Cholinergic histamine release: Evidence of muscarinic receptors in rat mast cell*». Agents and Actions. **9**:57.
- (114) FERGUSSON, D. M., HORWOOD, L. J., BEAUTRAIS, A. L., SHANNON, F. T. and TAYLOR, B. (1981): «*Eczema and infant diets*». Clin. Allergy. **11**:325.
- (115) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: introducción. I*». Antol. Derm. **3**:11.
- (116) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: concepto, epidemiología e incidencia, histopatología. II*». Antol. Derm. **6**:19.
- (117) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: cuadro clínico y estigmas asociados. III*». Antol. Derm. **7**:11.
- (118) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: complicaciones y manifestaciones no alérgicas. IV*». Antol. Derm. **8**:9:11.
- (119) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: diagnóstico y diagnóstico diferencial, pronóstico y evolución. V*». Antol. Derm. **10**:18.
- (120) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: tratamiento (medidas generales, medicación tópica y general). VI*». Antol. Derm. **11**:11.
- (121) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1982): «*La dermatitis atópica: tratamiento (esquema de tratamiento, perspectivas terapéuticas actuales y psicoterapia). VII*». Antol. Derm. **12**:11.
- (122) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M.; LASANTA VILLAR, J. y OCAÑA SIERRA, J. (1982): «*Sensibilidad por contacto en la dermatitis atópica. Estudio de 42 casos y revisión de la literatura*». Acta Dermo-Sif. **73**:289.
- (123) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M.; LASANTA VILLAR, J. y OCAÑA SIERRA, J. (1983): «*La dermatitis atópica: consideraciones generales*». Acta Dermo-Sif. **74**:15.
- (124) FERNANDEZ VOZMEDIANO, J. M. (1981): «*Contribución al estudio de la sensibilidad por contacto en la dermatitis atópica*». Tesis de Licenciatura. Biblioteca de la Universidad de Cádiz.
- (125) FIGUEREDO, M. A.; CABALLER, A. y ORTEGA NUÑEZ, A. (1980): «*Status immune en la dermatitis atópica*». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 163.
- (126) FINLAY, A. Y.; NICHOLLS, S.; KING, C. S. and MARKS, R. (1980): «*The dry non-eczematous skin associated with atopic eczema*». Brit. J. Immunol. **102**:249.
- (127) FJELDE, A. and KOPECKA, B. (1967): «*Effect of autologous skin extract and phytohemagglutinin on blood leukocytes of atopic dermatitis patients*». Dermatologica. **134**:95.
- (128) FJELDE, A. and KOPECKA, B. (1967): «*Cell transformation and histogenic effects in blood leukocyte cultures of atopic dermatitis patients*». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **47**:168.
- (129) FORSBECK, M., HÖVWARK, A. and SKÖG, E. (1976): «*Patch testing, tuberculin testing and sensitization with dinitrochlorobenzene and nitrosodimethylaniline of patients with atopic dermatitis*». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **56**:135.
- (130) FOUCARD, T.; BERG, T.; JOHANSSON, S. G. O. and WAHREN, B. (1971): «*Serum IgE levels in children with asthmatoïd bronchitis*». Acta Paediat. Scand. **60**:621.
- (131) FREEMAN, G. L. and JOHNSON, S. (1964): «*Allergic diseases in adolescence I. Description of surgery: Prevalence of allergy*». Am. J. Dis. Child. **107**:549.
- (132) FREGERT, S.; MÖLLER, H. and ROSSMAN, H. (1959): «*Observations on vitiligo in a patient with atopic dermatitis*». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **39**:225.
- (133) FURUKAWA, C. T. (1979): «*Recent immunologic findings relating food allergy to atopic dermatitis*». Ann. Allergy. **42**:207.
- (135) GALT, R. A. and GOOD, R. A. (1970): «*The immunological deficiency diseases*». Med. Clin. North Am. **54**:281.
- (136) GARACI, E.; RONCHETTI, R.; DEL GOBBO, V.; TRAMUTOLI, G.; RINALDI-GARACI, C. and IMPERATOR, C. (1978): «*Decreased serum thymic factor activity in asthmatic children*». J. Allergy Clin. Immunol. **62**:357.
- (137) GARCIA ARA, M. C.; ALONSO, E.; LASO, M. T. y OJEDA, J. A. (1980): «*Algunos aspectos clínicos de la Dermatitis atópica*». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 205.
- (138) GEMA, R. S. (1984): «*Cellular abnormalities in immediate type allergy*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (139) GELL, P. G. H. and COOMBS, R. R. A. (1962): «*The classification of allergic reaction underlying disease*». In Clinical Aspects of Immunology, ed. F. A. Davis Company, Philadelphia, p. 317.
- (140) GIGLI, I. and BAER, R. L. (1980): «*Dermatitis atópica*». En Dermatología en Medicina General. Fitzpatrick, Eisen, Wolff, Freedberg y Austen. Ed. Panamericana 2ª. ed. (ed. esp.), Buenos Aires, p. 581.
- (141) GLASSER, J. and JOHNSTONE, D. E. (1954): «*Prophylaxis of allergy disease in the newborn infant*». J. Allergy. **25**:447.
- (142) GLEICH, G. J.; AVERBECK, A. K. and SWEDLUND, H. A. (1971): «*Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay*». J. Lab. Clin. Med. **77**:690.



- (143) GOERTTLER, E. and SCHNYDER, U. W. (1975): «Zur Erbprognose der Neurodermitis atopica (Prurigo Besnier, atopie dermatitis endogenes Ekzem)». *Hautarzt* **26**:18.
- (144) GOLAM, A. S.; LORD, R. A. and DUPREE, E. (1974): «Lack of suppression of certain immunoglobulin-producing lymphocytes in T lymphocyte deficiency». *Clin. Immunol. Immunopathol.* **3**:69.
- (145) GOMEZ DE LA CONCHA, E.; PASCUAL SALCEDO, D.; CAMPOS, A. y SEGUI, J. (1980): «Interacción T-B en enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias». *Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov.* p. 35.
- (146) GONZALEZ MEDEROS, G.; VALDES SANCHEZ, A. and GOMEZ ECHEVERRIA, A. H. (1983): «Atopic dermatitis and delayed hypersensitivity». *Allergol. Immunopathol.* **11**:28.
- (147) GONZALEZ-MOLINA, A. and SPIEGELBERG, H. L. (1977): «A subpopulation of normal human peripheral B lymphocytes that bind IgE». *J. Clin. Invest.* **59**:616.
- (148) GOODWIN, J. S.; MESSNER, R. P.; BANKURST, A. D. (1977): «Prostaglandin-producing suppressor cells in Hodgkin's disease». *N. Engl. J. Med.* **297**:963.
- (149) GORSKI, A. J.; DUPONT, B.; HANSEN, J. A. (1975): «Leukocyte migration inhibitory factor (LMIF) induced by concanavalin A: Standardized microassay for production in vitro». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **72**:3197.
- (150) GORSKI, A. J.; DUPONT, B.; HANSEN, J. A. (1976): «Leukocyte migration inhibitory factor (LMIF) profile in primary and secondary immunodeficiency in atopic dermatitis». *Clin. Exp. Immunol.* **26**:505.
- (151) GOTTLIERB, B. R. and HANIFIN, J. M. (1974): «Circulating T-cell deficiency in atopic dermatitis». *Clin. Res.* **22**:159A.
- (152) GOUDEMAND, J.; DEFRENN, C. and DESMONS, F. (1977): «HLA antigens and atopic dermatitis». *Monogr. Allergy.* **11**:24.
- (153) GRAHAM, P.; HALL-SMITH, S. P.; HARRIS, J. M. and PRICE, M. L. (1984): «A study of hypoallergenic diets and oral sodium chromoglycate in the management of atopic eczema». *Brit. J. Derm.* **110**:457.
- (154) GRAUL, E. H.; BORELLI, S.; MULLER, H.; GEHRKEN, H. (1973): «Inmunoglobulin E Bestimmung bei Dermatosen». *Hautarzt.* **24**:235.
- (155) GRIESEMER, R.; RICHARDS, W. y STONE, W. (1979): «El niño con dermatitis atópica». *Atención Médica.* **4**:15.
- (156) GRICIA, A. A. (1978): «Facteurs émotionnels de l'eczéma du nourrisson». Thèse n°. 829, Paris, p. 55.
- (157) GRIMALT, F. (1983): «Prurito y atopia». *Medicine.* p. 3:499.
- (158) GRIMALT, F. y ROMAGUERA, C. (1983): «Dermatitis de contacto de las manos del ama de casa que no curan al suprimir el trabajo doméstico». *Dermatitis de contacto. Boletín Informativo del G.E.I.D.C. n°. 5* 1:55.
- (159) GROSSMAN, J.; BAUM, J.; GLUCKMAN, J. (1975): «The effect of aging and acute illness on delayed hypersensitivity». *J. Allergy Clin. Immunol.* **55**:268.
- (160) GROSSMANS, E. et WOHL, M. (1982): «Troubles vasomoteurs, sudorax et sébacés de l'eczéma constitutionnel». *Ann. Dermatol. Venerol.* **109**:151.
- (161) GROVE, D. I.; REID, J. G. and FORBES, I. J. (1975): «Humoral and cellular immunity in atopic eczema». *Brit. J. Derm.* **92**:611.
- (162) GUDJONSSON, H.; LODIN, A. and MODEE, J. (1966): «Besnier's prurigo (atopic dermatitis) in children». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)* **46**:159.
- (163) GUREVITCH, A. W.; HEINER, D. C. and REISNER, R. M. (1973): «IgE in atopic dermatitis and other common dermatoses». *Arch. Derm.* **107**:712.
- (164) HAAHTELA, T.; HEISKALA, M. and SUONIEMI, I. (1980): «Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents». *Allergy.* **35**:433.
- (165) HALPERN, S. R.; SELLARS, W. A.; JOHNSON, R. B.; ANDERSON, D. W.; SAPERSTEN, S. and REISCH, J. S. (1973): «Development of childhood allergy in infants fed breast soy or cow milk». *J. Allergy Clin. Immunol.* **51**:139.
- (166) HALPRIN, K. M.; ADACHI, K.; YOSHIKAWA, K.; LEVINA, V.; MUI, M. M. and HSIA, S. L. (1975): «Cyclic AMP and psoriasis». *J. Invest. Derm.* **65**:170.
- (167) HALL, C. B.; KANTOR, F. S. (1972): «Depression of established delayed hypersensitivity by mumps virus». *J. Immunol.* **108**:81.
- (168) HAMBLY, E. M.; LEVI, L. and WINKILSON, D. S. (1978): «Wool intolerance in atopic subjects». *Contact Dermatitis.* **4**:240.
- (169) HAMMAR, H. (1977): «Provocation with cow's milk and cereals in atopic dermatitis». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)* **57**:159.
- (170) HANIFIN, J. M. (1974): «Immunological aspect of atopic dermatitis». *Cutis.* **13**:479.
- (171) HANIFIN, J. M. (1977): «Type I hypersensitivity diseases of the skin: divergent aspects of urticaria and atopic dermatitis». *Ann. Allergy.* **39**:153.
- (172) HANIFIN, J. M. (1982): «Atopic dermatitis». *J. Am. Acad. Dermatol.* **6**:1.
- (173) HANIFIN, J. M.; BAUMAN, R. and ROGGE, J. L. (1977): «Chemotaxis inhibition by plasma from patients with atopic dermatitis abstracted». *Clin. Res.* **25**:198.



- (174) HANIFIN, J. M. and GOTTIELDB, B. R. (1974): «IgE inhibits T cell rosette formation». Clin. Res. **22**:328A.
- (175) HANIFIN, J. M. and LOBITZ, W. C. (1977): «Newer concepts of atopic dermatitis». Arch. Derm. **113**:663.
- (176) HANIFIN, J. M. and RAJKA, G. (1980): «Diagnostic features of atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Stock.) (Suppl.) **92**:44.
- (177) HANIFIN, J. M.; RAY, L. F. and LOBITZ, W. C. (1974): «Immunologic reactivity in dermatophytosis». Brit. J. Derm. **90**:1.
- (178) HANIFIN, J. M. and ROGGE, J. L. (1977): «Staphylococcal infection in patients with atopic dermatitis». Arch. Derm. **113**:1383.
- (179) HANIFIN, J. M.; ROGGE, J. L. and BAUMAN, E. H. (1980): «Chemotaxis inhibition by plasma from patients with atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Stock.) **92**:52.
- (180) HANIFIN, J. M. and WUEPPER, K. D. (1979): «On the presence of immune reactants and complement in the skin of patients with atopic dermatitis». Clin. Res. **27**:137.
- (181) HANIFIN, J. M. (1983): «Diet nutrition and allergy in atopic dermatitis». Ann. Acad. Dermatol. **8**:729.
- (182) HANNAKUSELA, M. (1980): «Atopic contact dermatitis». Contact Dermatitis. **6**:30.
- (183) HASHEM, M.; HIRSCHHORN, K.; SEDLIS, E. and HOLT, L. E. (1963): «Infantile evidence of autoimmunity to human skin». Lancet. **2**:269.
- (184) HARRY, P.; ROBERTS, P. J.; RANKI, A. (1976): «Selective responses of mouse T lymphocytes to different T mitogens and in mixed lymphocyte culture induced cytotoxicity reaction». Cell. Immunol. **25**:121.
- (185) HEBERT, J. (1981): «Function of histamine in eczema». Unión Med. Can. **110**:32.
- (186) HEFTMAN, S.; KIVITY, S.; FIREMAN, E.; GREIF, J. and TOPILSKY, M. (1984): «IgE profile in allergic and healthy israeli population». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (187) HEINER, D. C. and ROSE, B. (1970): «Elevated levels of gamma E (IgE) in conditions other than classical allergy». J. Allergy. **45**:30.
- (188) HEISS, L. I. and PALMER, D. L. (1974): «Anergy in patients with leukocytosis». Am. J. Med. **56**:323.
- (189) HEMELS, H. G. W. M. (1970): «The effect of propranolol on the acetylcholine induced sweat gland response in atopic and non-atopic subjects». Brit. J. Derm. **83**:312.
- (190) HENDERSON, L. L. (1971): «Evolution of IgE tests in an allergy practice». J. Allergy Clin. Immunol. **48**:361.
- (191) HENDERSON, W. R.; SHELMAMMER, J. H.; RHEINGOLD, D. B.; SMITH, L. J.; EVANS, R. and KALINER, M. (1979): «Alfa-adrenergic hyperresponsiveness in asthma». N. Engl. J. Med. **300**:642.
- (192) HENOCQ, E.; GAILLARD, J.; CHEVANCE, G.; HEWITT, B. et GUERIN, B. (1980): «Hypersensibilité cutanée à basophiles et hypersensibilité retardée dans l'eczéma atopique surinfecté». Fisons information service Lymphocytes et immuno-allergologie. Journées d'étude Hôtel Nikko/14 mars; Hôpital Pasteur/15 mars, p. 146.
- (193) HENOCQ, E. and GAILLARD, J. (1981): «Cutaneous basophil hypersensitivity in atopic dermatitis». Clin. Allergy. **11**:13.
- (194) HEREDIA, C. D.; VICH, J. M.; HUGUET, J.; GARCIA-CALDERON, J. V. and GARCIA-CALDERON, P. A. (1981): «Altered cellular immunity and suppressor cell activity in patients with primary retinitis pigmentosa». Brit. J. Ophthal. **65**:850.
- (195) HERLIN, T. and KRAGBALLE, K. (1980): «Impaired monocyte cyclic AMP responses and monocyte cytotoxicity in atopic dermatitis». Allergy. **35**:647.
- (196) HILL, L. W. (1951): «Wool as a cause of eczema in children». New Engl. J. Med. **245**:1951.
- (197) HILL, L. W. and SULZBERGER, M. B. (1935): «Evolution of atopic dermatitis». Arch. Derm. **32**:451.
- (198) HILL, L. W. and QUIE, P. G. (1974): «Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections». Lancet. **1**:183.
- (199) HIRSCHORN, K. (1963): «The mitogenic effect of different substances on lymphocytes in tissue culture». Science. **142**:1185.
- (200) HODGKINSON, G. I.; EVERALL, J. D. and SMITH, H. V. (1977): «Immunofluorescent patterns in the skin in Besnier's prurigo». Brit. J. Derm. **96**:357.
- (201) HOGARTH-SCOTT, R. S.; JOHANSSON, S. G. O. and BENNICHI, H. (1969): «Antibodies to toxocara in the sera of raised levels of IgE». Clin. Exp. Immunol. **5**:619.
- (202) HOLLA, G. W. J.; HOLLMAN, E. P. M.; MIER, P. D.; STAAK, W. J. B. M.; URSELMANN, E. and WARNDORFF, J. A. (1972): «Adenosine 3'5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase in skin». Brit. J. Derm. **86**:147.
- (203) HOLT, P. G. and TURNER, K. J. (1984): «Detection of individual IgE secreting cells». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (204) HOLTI, G. (1980): «Atopic dermatitis. Its pathology and current concepts of its pathogenesis». Royal Victorian Infirmary, Newcastle upon Tyne, England. In The Mast Cell (its role in health and disease) Edt. by J. Pepys and A. M. Edwards, Proceedings of an International Symposium Davos, Switzerland, p. 556.



- (205) HORSMANHEIMO, M.; HORSMANHEIMO, A.; BANOV, CH.; AINSWORTH, S. K. and FUDENBERG, H. H. (1979): «Cell-mediated immunity in vitro in atopic dermatitis». *Arch. Derm.* **115**:161.
- (206) HORSMANHEIMO, M. and VIROLAINEM, M. (1974): «Correlation of PHA-induced lymphocyte transformation with clinical manifestations of sarcoidosis». *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **82**:122.
- (207) HOVMARK, A. (1975): «An in vivo and in vitro study of cell-mediated immunity in atopic dermatitis». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*, **55**:181.
- (208) HOVMARK, A. (197): «An in vivo study of depressed cell-mediated immunity of T and B lymphocytes in atopic dermatitis». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*, **57**:237.
- (209) HUARD, G. (1961): «L'eczéma chez l'enfant». *Un. Med. Can.* **90**:717.
- (210) HUNTLEY, C. C. and LYERLY, A. (1981): «Gammaglobulin determination in allergic children with use of a gel diffusion micromethod». *Pediatrics*, **31**:130.
- (211) ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T. and HORN BROOK, M. M. (1966): «Physicochemical properties of human reaginic activity». *J. Immunol.* **97**:75.
- (212) ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T. and HORN BROOK, M. M. (1967): «Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity». *J. Immunol.* **99**:1187.
- (213) ISHIZAKA, K. (1970): «Human reaginic antibodies». *Ann. Rev. Med.* **21**:187.
- (214) ISHIZAKA, K. and ISHIZAKA, T. (1971): «Mechanism of reaginic hypersensitivity a review». *Clin. Allergy*, **1**:9.
- (215) ISHIZAKA, T. and ISHIZAKA, K. (1973): «IgE molecules and their receptor sites on basophils». In *Mechanisms in Allergy*. Edt. L. GOODFRIEND, A. H. SENON and R. P. ORANGE, New York, Marcel Dekker, Inc. p. 221.
- (216) ISHIZAKA, K. (1982): «IgE responses». Comunicación al XVI Congreso Internacional de Dermatología, Tokio, Monografía del Congreso. Japón.
- (217) JACKSON, P. G. (1981): «Eczema, alimentary allergy and change on the intestinal permeability». *Lancet*, **1**:1285.
- (218) JFE, P.; HAYNES, S. and WILSON, CH. (1977): «Biofeedback training in atopic dermatitis». (Letters to the editor). *South. Med. J.* **70**:1249.
- (219) JAQUETI, G.; GALLEGO, J. R.; BUENO, C.; LAZARO, P. y HERNAN, J. M. (1980): «Consideraciones sobre las denominadas formas atípicas de la dermatitis atópicas». *Allergol. Immunopathol. Suppl.* VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 155.
- (220) JENSEN, J. R.; SAND, T. T.; JORGENSEN, A. S.; THESTRUP-PEDERSEN, K. (1984): «Modulation of natural killer cell activity in patients with atopic dermatitis». *J. Invest. Derm.* **82**:30.
- (221) JARISCH, R.; EIBL, M.; SANDOR, I. and BOLTZ, A. (1981): «Influence of dialysable transfer factor on IgE concentrations in patients with atopic dermatitis». *Allergy*, **36**:99.
- (222) JENNE, J. W.; STRICKLAND, R. D.; CHICK, T. W. and WALL, F. J. (1975): «Induction of beta receptor tolerance by terbutaline». Abstr.). *J. Allergy Clin. Immunol.* **55**:96.
- (223) JOHANSSON, S. G. O. (1967): «Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma». *Lancet*, **2**:951.
- (224) JOHANSSON, S. G. O. (1968): «Serum IgND levels in healthy children and adults». *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* **34**:1.
- (225) JOHANSSON, S. G. O. and BENNICH, H. (1972): «Immunological studies of an atypical (Myeloma) immunoglobulin». *Immunol.* **13**:381.
- (226) JOHANSSON, S. G. O.; BENNICH, H. H. and BERG, T. (1972): «The clinical significance of IgE». *Prog. Clin. Immunol.* **1**:157.
- (227) JOHANSSON, S. G. O.; BENNICH, H. and WIDE, L. (1968): «A new class of immunoglobulin in human serum». *Immunol.* **14**:265.
- (228) JOHANSSON, S. G. O.; MELLBIN, T. and VAHLQUIST, B. (1968): «Immunoglobulin levels in Ethiopian of immunoglobulin E (IgND)». *Lancet*, **1**:1118.
- (229) JOHANSSON, S. G. O. and JUHLIN, L. (1970): «Immunoglobulin E in healed atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine». *Brit. J. Derm.* **82**:10.
- (230) JOHANSSON, S. G. O.; BERGWANA, A. and KJELLMAN, N. I. M. (1976): «Comparison of IgE values as determined by different solid phase radioimmunoassay methods». *Clin. Allergy*, **6**:91.
- (231) JOHNS, P. and STRANWORTH, D. R. (1977): «Complexed IgE in atopy». *Lancet*, **2**:741.
- (232) JOHNSON, E. E.; IRONS, J. S.; PATTERSON, R. and ROBERTS, M. (1974): «Serum IgE concentration in atopic dermatitis. Relationship to the severity of disease and presence of atopic respiratory disease». *J. Allergy Clin. Immunol.* **54**:94.
- (233) JOHNSON, E. E.; IRONS, J. S.; PATTERSON, R. and ROBERTS, M. (1974): «The relationship of serum IgE concentrations to the severity of atopic dermatitis and to the presence of coexistent atopic respiratory disease». In abstracts of papers presented at the American Academy of Allergy at Bal Harbour, Florida (USA), January 21-23 Edt. by B. Horbon.
- (234) JOHNSON, H. H.; DE ORO, G. A.; LASCHIED, W. P. and MITCHELL, F. (1972): «Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis». *J. Invest. Derm.* **86**:574.
- (235) JOHNSON, H. H.; DE ORO, G. A.; LASCHIED, W. P. and MITCHELL, F. (1980): «Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis». *J. Invest. Derm.*, **34**:237.



- (236) JOHNSON, M. L. (1977): «Prevalence of dermatologic disease among persons 1-74 years of age: United States». Advance data from vital and health statistics of the National Center for Health Statistics, n° 4 Jan. 26.
- (237) JONES, H. E.; INOUE, J. C.; MCGERITY, J. L. and LEWIS, CH. W. (1975): «Atopic disease and serum immunoglobulin-E». Brit. J. Derm. **92**:24.
- (238) JONES, H. E.; LEWIS, C. W. and McMARTIN, S. L. (1973): «Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis». Arch. Derm. **107**:217.
- (239) JORDAN, J. M. and WHITLOCK, F. A. (1972): «Emotions and the skin the conditioning of somatic responses in atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **86**:547.
- (240) JUHLIN, L. (1961): «Skin reactions to iontophoretically administered epinephrine and norepinephrine in atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **37**:201.
- (241) JUHLIN, L. (1962): «Vascular reactions in atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **42**:218.
- (242) JUHLIN, L. (1961): «The fate of iontophoretically introduced epinephrine and norepinephrine in patients with atopic dermatitis and in normal skin». J. Invest. Derm. **37**:257.
- (243) JUHLIN, L. and MICHAELSSON, G. (1969): «Cutaneous vascular reactions to prostaglandins in healthy subjects and in patients with urticaria and atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **49**:251.
- (244) JUHLIN, L.; JOHANSSON, S. G. O.; BENNICH, H.; HOGMAN, C. and THYRESSON, N. (1969): «Immunoglobulin E in Dermatoses: Levels in atopic dermatitis and urticaria». Arch. Derm. **100**:12.
- (245) JUTO, P. and BJORKSTEN, B. (1979): «Lymphocytes activity and serum -IgE in relation to feeding in infants». Lancet. **1**:102.
- (246) JUTO, P. and STRANNEGARD, O. (1979): «T-lymphocytes and blood eosinophils in early infancy in relation to heredity for allergy and type of feeding». J. Allergy Clin. Immunol. **64**:38.
- (247) KALK, E. and THORSBY, E. (1981): «HLA scabies and atopy». Brit. J. Derm. **104**:317.
- (248) KALINER, M. (1976): «The cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity: Eccrine sweat response in allergic patients». J. Allergy Clin. Immunol. **58**:308.
- (249) KANG, K.; STRANNEGARD, O.; SATRANNEGARD, I. L.; COOPER, K. and HANIFIN, J. M. (1983): «Suppressor cell phenotype deficiency and its restoration by thymopoietin pentapeptide in atopic dermatitis». Monogr. Allergy. **18**:181.
- (250) KAPLAN, R. J.; DAMAN, L.; ROSENBERG, W. and FEIGENBAUM, S. (1978): «Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis». Arch. Derm. **114**:60.
- (251) KAPOSÍ, M. (1895): «Pathology and treatment of diseases of the skin». Ed. 4<sup>a</sup> (Translated by J. C. Johnston). New York, William Wood & Co.
- (252) KATZ, D. H. (1984): «Immunologic alterations related to expression of the allergic phenotype». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (253) KATZ, D. H. (1978): «The allergic phenotype: manifestation allergic breakthrough and imbalance in normal (damping) of IgE antibody production». Immunol. Rev. **41**:77.
- (254) KAUFMAN, H. S. and HOBBS, J. R. (1970): «Immunoglobulin deficiencies in an atopic population». Lancet. **2**:1061.
- (255) KAUFMAN, H. S. and FRICK, O. L. (1976): «The development of allergy in infants of allergic parents. A prospective study concerning the role of heredity». Ann. Allergy. **37**:410.
- (256) KAUFMAN, H. S.; FRICK, O. L. and FINK, D. (1968): «Serum complement in young children with atopic dermatitis». J. Allergy. **42**:1.
- (257) KAUFMAN, H. S. and ROTH, H. C. (1974): «Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo controlled study». Ann. Allergy. **32**:321.
- (258) KEPECS, J. G.; ROBIN, M. and MUNRO, C. (1960): «Tickle in atopic dermatitis». Arch. Gen. Psych. **3**:215.
- (259) KERKHOF, P. C. M. VAN DE (1982): «Plasma aldosterone and cortisol levels in psoriasis and atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **106**:423.
- (260) KERN, F. and LICHTENSTEIN, L. M. (1976): «Defective histamine release in chronic urticaria». J. Clin. Invest. **57**:1369.
- (261) KIKKAWA, Y.; KAMIMURA, K.; HAMAHIMA, T.; SEKIGUCHI, T.; KAWAI, T.; TAKENAKA, M. and TADA, T. (1973): «Thymic aplasia with hyperIgE-globulinemia». Pediatrics. **51**:690.
- (262) KING, M.; ALAYE, N. and AUGUSTIN, R. (1976): «Demonstration of reaginic antibodies on human basophils by immune adherence to allergen-coated Sepharose beads». Clin. Allergy. **6**:339.
- (263) KJELLMAN, N. I. M. (1976): «Immunoglobulin E and atopic allergy in childhood. A methodological and clinical study with special reference to the predictive value of high IgE levels». In Linköping University Medical Dissertations. **36**:11.
- (264) KJELLMAN, N. I. H.; JOHANSSON, S. G. O. and ROTH, A. (1976): «Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST)». Clin. Allergy. **6**:51.
- (265) KJELLMAN, N. I. M. (1976): «Predictive value of night IgE levels in children». Acta Paediatr. Scand. **65**:456.
- (266) KJELLMAN, N. I. M. and JOHANSSON, S. G. O. (1976): «IgE and atopic allergy in newborns and infants with a family history of atopic disease». In immunoglobulin E and atopic allergy in



- childhood. A methodological and clinical study with special reference to the predictive value of high IgE levels by N. I. Max Kjellman, University Linköping, Sweden.
- (267) KJELLMAN, N. I. M.; SYNNERSTAD, B. and HANSSON, L. O. (1976): «Atopic allergy and immunoglobulins in children with adenoids and recurrent otitis media». In immunoglobulin and atopic allergy in childhood. A methodological and clinical study with special reference to the predictive value of high IgE levels by N. I. Max Kjellman, University Linköping, Sweden.
  - (268) KJELLMAN, N. I. M. and CRONTER, S. (1984): «Card blood IgE as predictor of atopic disease». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
  - (269) KJELLMAN, N. I. M. and JOHANSSON, S. G. O. (1979): «Soy versus cow's milk in infants with a bi-parental history of atopic disease: Development of atopic disease in immunoglobulins from birth to four years of age». Clin. Allergy. **9**:347.
  - (270) KLEIN, G. L. and GALANT, S. P. (1980): «A comparison of the antipruritic efficacy of hydroxyzine and cyproheptadine in children with atopic dermatitis». Ann. Allergy. **44**:142.
  - (271) KLEMP, P. and STABERG, B. (1982): «Cutaneous blood flow during white dermographism in patients with atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **79**:243.
  - (272) KHOLER, P. F. and FARR, R. S. (1967): «Quantitative comparison of immunoglobulin in atopic (reaginic) and non-atopic (non-reaginic) individuals: Higher gamma D levels in atopic sera». J. Allergy. **39**:311.
  - (273) KOONAKOSIT, R. and PETCHCLAI, B. (1975): «Leukocyte migration test in a modified agarose medium». Am. J. Clin. Pathol. **64**:531.
  - (274) KORTING, G. W. (1960): «Einige Wesenszüge des endogenen Ekzematikers». Deuts. Med. Woch. **85**:417.
  - (275) KRAGBALLE, K. (1979): «Antibody-dependent monocyte-mediated cytotoxicity in severe atopic dermatitis». Allergy. **34**:35.
  - (276) KRAGBALLE, K. and HERLIN, T. (1981): «Antibody-dependent monocyte mediated cytotoxicity in atopic dermatitis». Allergy. **36**:27.
  - (277) KRAMER, M. S. and MOROZ, B. (1981): «Does maternal feeding and the delay in the introduction of solid food protect against atopic eczema?». J. Pediatr. **98**:546.
  - (278) KUMAR, L.; NEW COMB, R. W.; ISHIZAKA, K.; MIDDLETON, E. and HORNBROOK, M. M. (1971): «IgE levels in sera of children with asthma». Pediatrics. **47**:848.
  - (279) KUMAR, R.; SOLOMON, L. M.; SCHRECKENBERGER, A. and COBB, J. C. (1975): «An evaluation of adenosine 3'-5'-cyclic monophosphate-dependent protein activity in atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **65**:522.
  - (280) KUSAIMI, N. T. and TRENTIN, J. J. (1982): «Natural cell-mediated cytotoxic activity in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis». Arch. Derm. **118**:568.
  - (281) LAHOZ, C.; VELA, C.; UREÑA, V. y GARCIA, R. (1980): «Cooperación entre linfocitos T y linfocitos B en la respuesta IgE». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 13-20.
  - (282) LAHOZ, C.; UREÑA, V.; VELA, C. y BRINGERL, H. (1980): «Linfocitos T en enfermos atópicos. Estudio de linfocitos T<sub>8</sub>». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 35.
  - (283) LAI A FAT, R. F. M.; CORMANE, R. H. and VAN FURTH, R. (1974): «An immunohistopathological study on the synthesis of immunoglobulins and complement in normal and pathological skin and the adjacent mucous membrane». Brit. J. Derm. **90**:123.
  - (284) LAKIN, J. D.; GRAVE, W. R. and SELL, K. W. (1975): «IgE antipolymyxin B antibody formation in a T-cell depleted bone marrow transplant patient». J. Allergy Clin. Immunol. **59**:94.
  - (285) LARSEN, E. S. and JACOBSEN, K. U. (1980): «Atopic dermatitis and systemic treatment with a new chromone compound (FPL 57787). A doubleblind clinical trial». Acta Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock.). **92**:128.
  - (286) LEBEL, B.; VENENCIE, P. Y.; SAURAT, J. H.; SOUBRANE, C. and PAUPE, J. (1980): «Anti-IgE induced histamine release from basophils in children with atopic dermatitis». Acta Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock.). **92**:57.
  - (287) LECONA ECHEVARRIA, M. (1980): «Anatomía patológica de la dermatitis atópica». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 165.
  - (288) LEUNG, D. Y. M.; RHODES, A. R. and GEMA, R. S. (1981): «Monoclonal antibodies study on T lymphocytes subpopulations in atopic dermatitis». J. Allergy Clin. Immunol. **67**:450.
  - (289) LEVI, L.; MENEGHINI, C. L.; RANTUCCIO, F. (1959): «Activité cholinesterasique: Pouvoir histaminolytique et dosage de l'histamine dans la peau de sujets sains et atteint de certains dermatoses allergiques». Acta Allergo. **13**:332.
  - (290) LEVINE, B. B.; STEMBER, R. H.; FOTINO, M. (1972): «Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes». Science. **178**:1201.
  - (291) LISI, P.; DUVA LISI, R.; RAMBOTTI, P. (1979): «Indagini sul sistema immune di pazienti con dermatite atopica». Giorn. Min. Derm. **114**:647.
  - (292) LOBITZ, W. C. and CAMPBELL, C. J. (1953): «Physiological studies in atopic dermatitis (Disseminated Neurodermatitis)». Arch. Derm. **67**:575.



- (293) LOBITZ, W. C.; HONEYMAN, J. F. and WINKLER, N. (1972): «*Suppressed cell-mediated immunity in two adults with atopic dermatitis*». Brit. J. Derm. **86**:317.
- (294) LUCKASEN, J. R.; SABAD, A.; GOLTZ, R. W. and KENSEY, S. H. (1974): «*T and B lymphocytes in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **110**:375.
- (295) MACKIE, R. M.; COCHRAN, R.; THOMSON, J. and COBB, S. (1978): «*A study of IgE and RAST levels in patients with chronic atopic dermatitis*». Brit. J. Derm. suppl. 99: **16**:15.
- (296) MACKIE, R. M. and DICK, H. M. (1979): «*A study of HLA antigen distribution in families with atopic dermatitis*». Allergy. **34**:19.
- (297) MADAMBA, A.; SUBIRA, M. L. and OHELING, A. (1980): «*Etio-pathogenesis of atopic dermatitis in children*». Allergol. Immunopathol. **8**:579.
- (298) MAGNUSSON, C. G. M. (1984): «*Immunoglobulin E in cord serum as predictor of allergy in early infancy*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (299) MAIZE, J. C. (1976): «*Atopic dermatitis*». Inter. J. Derm. **15**:555.
- (300) MALI, J. W. H. (1969): «*Personal communication*». In Mier and Urselmann, 1970. Brit. J. Derm. **83**:364.
- (301) MANKU, M. S.; HORROBIN, D. F.; MORSE, N. L.; WRIGHT, S. W. and BURTON, J. L. (1984): «*Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema*». Brit. J. Derm. **110**:643.
- (302) MARCUCCI, F.; SENSI, L.; BIZARRI, G. and CASTRICA, C. (1984): «*Specific IgE to foods and inhalants in intestine of atopic dermatitis and wheezing affected children*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (303) MARONE, G.; POTO, S.; CELESTINO, A.; GIUGLIANO, R. and BONINI, S. (1984): «*Control mechanisms of human basophil releasability*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (304) MARSH, D. G. (1973): «*Association of the HLA-7 cross-reacting group with a specific reaginic antibody response in allergic man*». Science. **179**:691.
- (305) MARSH, D. G. (1981): «*The epidemiology and genetics of atopic allergy*». N. Engl. J. Med. **305**:1551.
- (306) MARKS, M. J. G. (1978): «*Atopic dermatitis eczema herpeticum infectious mononucleosis and depressed cell-mediated immunity*». Sout. Med. J. **71**:330.
- (307) MARTINEZ MOLERO, I.; GURBINDO GUTIERREZ, D.; BARCENAS, C. y BARRIO FERNANDEZ, M. (1980): «*Incidencia de atopia y síndrome neutrófilo idiopático*». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 364.
- (308) MADUSA, T.; NAUTO, A.; KINOSHITA, M.; HARADA, S.; SASAGAWA, S.; ARAKI, H. and MAKINO, S. (1967): «*Acetylcholine inhalation test in atopic dermatitis*». J. Allergy. **40**:193.
- (309) MATHISON, D. A.; ARROYANE, C. M.; BHAT, K. M.; HUREWITZ, D. S. and MARNELL, D. J. (1977): «*Hypocomplementemia in chronic idiopathic urticaria*». Ann. Int. Med. **86**:534.
- (310) MATTHEW, D. J.; TAYLOR, B.; NORMAN, A. P.; TURNER, M. W. and SOOTHILL, J. F. (1977): «*Prevention of eczema*». Lancet. **1**:321.
- (311) McGEADY, S. J. and BUCKLEY, R. H. (1975): «*Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema*». J. Allergy Clin. Immunol. **56**:393.
- (312) McGEADY, S.; SARACLAR, Y. and MANSMANN, H. C. (1976): «*Normal T-cell numbers found in atopic children*». J. Allergy Clin. Immunol. **57**:194A.
- (313) MEDICUS, R. G.; SCHREIBER, R. D.; GOTZE, O. and MULLER-EBERHARD, H. J. (1976): «*A molecular concept of the properdin pathway*». Proc. Nat. Acad. Sci. USA. **73**:612.
- (314) MEENAN, F. O. C. (1959): «*Prognosis of infantile eczema*». Irish. J. Med. Sc. **6**:79.
- (315) MENEGHINI, C. L. and BONIFAZI, E. (1983): «*Atopic dermatitis*». Bull. Derm. Pediat. (Pediatric Dermatology News). **2**:139.
- (316) MEYNADIER, J.; MEYNADIER, J. M. et GUILHOU, J. J. (1982): «*L'urticaire de contact chez l'atopique. A propos de deux observations*». Ann. Dermatol. Venerol. **109**:871.
- (317) MICHAELSSON, G. (1969): «*Cutaneous reactions to Kallikrein and prostaglandins in healthy and diseased skin*». Thesis Uppsala, Soderstrom and Finn.
- (318) MICHAELSSON, G. (1973): «*Decreased phagocytic capacity of the neutrophil leukocytes in patients with atopic dermatitis*». Acta Dermatovenereol. (Stock). **53**:279.
- (319) MICHEL, F. B.; BOUSQUET, J.; GREILLIER, P. and ROBINET-LEVY, M. (1980): «*Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy*». J. Allergy Clin. Immunol. **65**:422.
- (320) MIDDLETON, E. (1972): «*Autoimmune imbalance in asthma with special reference to beta-adrenergic blockade*». Avd. Intern. Med. **18**:177.
- (321) MIER, P. D. and McCABE, M. G. P. (1963): «*The distribution of phosphorus in the lesions of eczema, psoriasis and seborrheic dermatitis*». Brit. J. Derm. **75**:354.
- (322) MIER, P. D. and URSELMANN, E. (1970): «*The adenylyl cyclase of skin I. Measurement and properties*». Brit. J. Derm. **83**:359.
- (323) MIER, P. D. and URSELMANN, E. (1970): «*The adenylyl cyclase of skin II. Adenylyl cyclase levels in atopic dermatitis*». Brit. J. Derm. **83**:364.



- (324) MIER, P. D.; VAN DER HURK, J.; HOLLA, S. W. J.; HOLLMAN, E. P. M. J.; POTERS, J. E. and WEEMERS, M. B. M. (1972): «Cyclic 3'5'adenosine monophosphate dependent protein kinase of skin. II Levels in atopic dermatitis and psoriasis». Brit. J. Derm. **87**:577.
- (325) MIHM, M. C. Jr.; SOTER, N. A.; DVORAK, H. F. (1976): «The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema». J. Invest. Derm. **67**:305.
- (326) MIKHAIL, G. R. and MILLER-MILINSKA, A. (1964): «Mast-cell population in human skin». J. Invest. Derm. **43**:249.
- (327) MIYACHI, Y.; OKAMOTO, H.; FURUKAWA, R. Y. and IMAMURA, S. (1981): «Nodular prurigo: a possible relationship with atopy». J. Derm. **7**:281.
- (328) MOLKHO, P. and WAGHET, J. C. (1981): «Food allergy and atopic dermatitis in children: treatment with oral sodium chromoglycate». Ann. Allergy. **47**:173.
- (329) MOLLER, H. (1964): «On catecholamines of the skin». Acta Dermatovenereol. (Stock.) (Suppl.). **45**:7.
- (330) MOLLER, G. (1972): «Lymphocyte activation by mitogens». Transplant. Rev. **11**:1.
- (331) MOMMA, K. (1965): «Immunochemical semiquantitative estimation of gamma M and gamma A immunoglobulin in healthy and diseased children. Part. 3: immunoglobulin levels in infectious diseases allergic diseases, collagen diseases and liver cirrhosis». Acta Paediatr. Jap. **7**:1.
- (332) MONERET-VAUTRIN, D. A. et ANDRE, CL. (1983): «L'atopie et la réponse IgE». In Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires. Ed. Masson, Paris, p. 71.
- (333) MORETTA, L.; FERRARINI, M.; MINGARI, M. C.; MORETTA, A.; WEBB, S. R. (1976): «Subpopulations of human T-cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness». J. Immunol. **117**:2171.
- (334) MORRIS, G. E. (1958): «Atopic dermatitis. Role of food allergy». Ann. Allergy. **16**:599.
- (335) MULLER-EBERHARD, (1975): «Complement». Ann. rev. Biochem. **44**:697.
- (336) MUÑOZ, D. y FERNANDEZ DE CORRES, L. (1980): «Alergia de contacto en la Dermatitis Atópica». Allergol. Immunopathol. Supp. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 213.
- (337) MURPHY, G. M.; SMITH, S. E.; SMITH, S. A. and GREAVES, M. N. (1984): «Autonomic function in cholinergic urticaria and atopic eczema». Brit. J. Derm. **110**:581.
- (338) MURRELL, T. W.; TAYLOR, W. M. (1959): «The cutaneous reaction to nicotinic acid (niacin) furyl». Arch. Derm. **79**:545.
- (339) MUSGROVE, K.; MORGAN, J. K. (1976): «Infantile eczema». Brit. J. Derm. **95**:365.
- (340) NELSON, D. S. (1973): «Production by stimulated macrophages of factors depressing lymphocyte transformation». Nature. **246**:306.
- (341) NESTE, D. VAN. (1978): «Taux des IgE sériques dans la dermatitis atopique et dans la dermatite de contact allergique». Lille Médical. **23**:174.
- (342) NESTE, D. VAN; LACHAPPELLE, L. M. et DESMONS, F. (1979): «Dermatite atopique: étude histologique des lésions cutanées et autoradiographie après incorporation de thymidine tritiée». Ann. Dermatol. Venereol. **106**:327.
- (343) NORMAL, P. S. (1978): «A review of immunotherapy». Allergy. **33**:62.
- (344) O'CONNOR, R. D.; RING, J.; JALOWAYSKI, A. A. and HAMBURGER, R. N. (1980): «The in vitro effect of levamisole on lymphocyte proliferation polymorphonuclear leucocyte chemotaxis, basophil histamine release and platelet serotonin release in patients with atopic dermatitis». Clin. Allergy. **10**:705.
- (345) OEHLING, A. y JEREZ, J. (1980): «Etiopatogenia de la dermatitis atópica». Allergol. Immunopathol. Supp. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 23.
- (346) OEHLISCHLAEGER, G. and SCHNABEL, P. (1979): «Periorale dermatitis und atopische Konstitution». Hautarzt. **30**:532.
- (347) OGAWA, M.; BERGER, P. D.; MCINTYRE, O. R.; CLENDENNING, W. E. and ISHIZAKA, K. (1970): «IgE in atopic dermatitis». Clin. Res. **18**:350.
- (348) OGAWA, M.; GERGER, P. A.; MCINTYRE, O. R.; CLENDENNING, W. E. and ISHIZAKA, K. (1971): «IgE in atopic dermatitis». Arch. Derm. **103**:575.
- (349) OHKIDO, M.; OZAWA, A.; MATSUO, I.; NIIZUNA, K.; NAKANO, M.; TSUJI, K.; NOSE, Y.; ITO, M.; KATO, S. and YAMAMOTO, K. (1977): «HLA antigens and susceptibility to atopic dermatitis». Monogr. Allergy. **11**:36.
- (350) OHMAN, S. and JOHANSSON, S. G. O. (1974): «Immunoglobulin in atopic dermatitis with special reference to IgE». Acta Dermatovenereol. (Stock.). **54**:193.
- (351) O'LOUGHLIN, S.; DIAZ-PEREZ, J. L.; GLEICH, G. J. and WILKELMANN, R. K. (1977): «Serum IgE dermatitis and dermatitis: An analysis of 497 cases». Arch. Derm. **113**:309.
- (352) ORGEL, H. A. (1975): «Genetic aspects and the development of IgE». Clin. Pediat. Nort. Am. (ed. esp.). **2**:17.
- (353) ORTIZ MASLLORENS, F. (1980): «Regulación de la respuesta inmune». Allergol. Immunopathol. Supp. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Immunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 5.
- (354) PALACIOS, J.; FULLER, E. W. and BLAYLOCK, W. K. (1966): «Immunological capabilities of patients atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **47**:484.



- (355) PALACIOS, J. and BLAYLOCK, W. K. (1967): «The response of lymphocytes in tissue culture to normal and diseased skin extracts». J. Invest. Derm. **48**:214.
- (356) PALATSI, R.; KÄKELÄ, S. and HANNUKSELA, M. (1984): «Positive skin test reactions to food in infantile eczema». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (357) PALMA-CARLOS, A. G. and PALMA-CARLOS, M. L. (1971): «Inmunoglobulins IgE, IgA and IgM in allergic diseases». Acta Allergo. **26**:161.
- (358) PALOMINO DIAZ, M. P. (1980): «Subpoblaciones de linfocitos T y B. Marcadores de superficie». Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 21.
- (359) PARISH, W. E. (1967): «Release of histamine and slow reacting substance with mast cell changes after challenge of human lung sensitized passively with reagin 'in vitro'». Nature. **215**:738.
- (360) PARISH, W. E. (1970): «Short-term anaphylactic IgG antibodies in sera». Lancet. **2**:591.
- (361) PARISH, W. E. (1971): «Detection of reaginic and short-term sensitizing anaphylactic or anaphylactoid antibodies to milk in sera of allergic and normal persons». Clin. Allergy. **1**:369.
- (362) PARISH, W. E. (1972): «Eosinophilia III. The anaphylactic release from isolated human basophils of a substance that selectively attracts eosinophils». Clin. Allergy. **2**:381.
- (363) PARISH, W. E. y CHAMPION, R. H. (1977): «Dermatitis Atópica». En Recientes Avances en Dermatología (ed. esp.). Arthur Rook, ed. JIM, Barcelona, p. 197.
- (364) PARISH, W. E. and CHAMPION, R. H. (1979): «Atopic Dermatitis». In Textbook of Dermatology, chapter 13, Rook, Wilkinson and Ebling 2<sup>a</sup> ed. ed. Blackwell, London, p. 301.
- (365) PARKER, C. W.; EISEN, A. Z. (1972): «Altered cyclic AMP metabolism in atopic eczema (abstr.)». Clin. Res. **20**:418.
- (366) PARKER, C. W. (1973): «Adrenergic responsiveness in asthma». In Asthma Physiology Immunopharmacology and Treatment. Ed. L. M. Lichtenstein Kf Austen, NY Academic, p. 185.
- (367) PARKER, C. W.; BAUMANN, M. L.; HUBER, M. G. (1973): «Alterations in cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma II. Leukocyte and Lymphocyte responses to prostaglandins». J. Clin. Invest. **52**:1336.
- (368) PARKER, C. W. and SMITH, J. W. (1983): «Alterations cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. I. Leukocyte responsiveness to beta-adrenergic agents». J. Clin. Invest. **52**:48.
- (369) PARKER, C. W.; KENNEDY, S. and EISEN, A. Z. (1977): «Leukocyte and lymphocyte cyclic AMP responses in atopic eczema». J. Invest. Derm. **68**:302.
- (370) PARKER, C. W. (1980): «Clinical Immunology». Vol. 1, W. B. Saunders Co.; Philadelphia, p. 30.
- (371) PASLIN, D. and NORMAN, M. E. (1977): «Atopic dermatitis and impaired neutrophil chemotaxis in Job's Syndrome». Arch. Derm. **113**:801.
- (372) PASS, F.; LARSEN, W. G. and LOBITZ, W. C. Jr. (1966): «The cultured lymphocytes of atopic patients». Ann. Allergy. **24**:426.
- (373) PASSALEVA, A.; FORTI, A. and RICCI, M. (1974): «Inhibition of leukocyte migration in man by the agarose plate technique using protein purified derivatives (PPD) from three different sources». Acta Allergol. **29**:209.
- (374) PATTERSON, R. and HARRIS, K. (1981): «Chronic pruritis dermatitis in asthmatic monkeys: a subhuman primate analogue of atopic dermatitis». Int. Arch. Allergy appl. Immunol. **64**:332.
- (375) PAULY, C. R.; ARTIS, W. M.; JONES, H. E. (1978): «Atopic dermatitis impaired cellular immunity and molluscum contagiosum». Arch. Derm. **114**:391.
- (376) PEARMAIN, G.; LYCETTE, R. R. and FITZGERALD, D. P. (1984): «Tuberculin induced mitosis in peripheral blood leukocytes». Lancet. **1**:637.
- (377) PEPYS, J. (1984): «Natural history of atopic diseases». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (378) PETERSON, R. D. A.; PAGE, A. R. and GOOD, R. A. (1962): «Wheal and erythema allergy in patients with A-gammaglobulinemia». J. Allergy. **33**:406.
- (379) PLATTS-MILLS, T. A. E.; MITCHELL, E. B.; RONNTRF, S.; WILKINS, S. R. (1983): «The role of dust mite allergens in atopic dermatoses». Clin. Exp. Derm. **8**:233.
- (380) PLAUT, M. and LICHTENSTEIN, L. M. (1984): «Abnormalities of basophil releasability in atopic and asthmatic individuals». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (381) PLEBANI, A.; MONAFO, V.; AVANZINI, M. A.; DE AMICI, M. and UGAZIO, A. G. (1984): «Serum IgD levels in normal and allergic children». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (382) POCHET, R.; DELESPESEF, G.; DE MAUBEUGE, J. (1980): «Characterization of beta-adrenoreceptors on intact circulating lymphocytes from patients with atopic dermatoses». Acta Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock.). **92**:26.
- (383) PRIGENT, F. et CIVATTE, J. (1982): «Atopie et syndromes associés». Ann. Dermatol. Venerol. **109**:341.
- (384) PRISCO DE FUENMAYOR, M. C. DI (1978): «The role of allergy in atopic dermatitis». Ph. D. Thesis, University of Cambridge (abstract). Brit. J. Derm. **100**:477.



- (385) PRISCO DE FUENMAYOR, M. C. DI and CHAMPION, R. H. (1979): «Specific hyposensitization in atopic dermatitis». *Brit. J. Derm.* **101**:697.
- (386) PRISCO DE FUENMAYOR, M. C. DI (1979): «Fc receptors for human rabbit and pig antibodies on human eosinophils from normal persons and patients with atopic dermatitis». *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* **59**:249.
- (387) PROSE, P. H. and SEDLIS, E. (1960): «Morphologic and histochemical studies of atopic eczema in infants children». *J. Invest. Derm.* **34**:149.
- (388) PROGRAMA AUDIOVISUAL FTMM (ANCORA) (1983): «Atopic Dermatitis». Clinical Allergy Series. Part. **X. USA**.
- (389) RABINOWITZ, M.; DESALLES, I.; MEISLER, J. and LORAND, L. (1965): «Distribution of adenylyl cyclase activity in rabbit skeletal-muscle fractions». *Biochim. Acta.* **97**:29.
- (390) RACHELEFSKY, G. S.; OPELZ, G.; MICKY, M. R.; KIUCHI, M.; TERASAKI, P. I.; SIEGEL, E. R. (1976): «Defective T-cell function in atopic dermatitis». *J. Allergy Clin. Immunol.* **57**:569.
- (391) RADERMERCKER, M. (1973): «Signification des IgE globulines». *Rev. Méd. Liège.* **28**:811.
- (392) RADERMECKER, M.; BEKHTI, A.; PONCELET, E.; SALMON, J. (1974): «Serum IgE levels in protozoal and helminthic infections». *Int. Arch. Allergy.* **47**:285.
- (393) RADERMECKER, M. (1977): «Du rôle pathogène des réagines in les immunoglobulines E». *Ann. Med. Nancy.* **99**:100.
- (394) RAJKA, G. (1960): «Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors I. The influence of atopic hereditary factors». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*. **40**:285.
- (395) RAJKA, G. (1961): «Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role allergic factors II. The evaluation of the results of skin reactions». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*. **41**:1.
- (396) RAJKA, G. (1963): «Studies in hypersensitivity to molds and staphylococci in Prurigo Besnier (atopic dermatitis)». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)* (43 suppl.). **54**:1.
- (397) RAJKA, G. (1968): «Delayed dermal and epidermal reactivity in atopic dermatitis (Prurigo Besnier)». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*. **48**:186.
- (398) RAJKA, G. (1968): «Itch duration in the uninvolved skin of atopic dermatitis (Prurigo Besnier)». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*. **48**:320.
- (399) RAJKA, G. (1970): «Delayed reactivity to bacterial and viral extract in different dermatoses». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)*. **50**:281.
- (400) RAJKA, G. (1975): «Atopic Dermatitis». W. B. Saunders, Co. Ltd. London, vol. 3, p. 19.
- (401) RAJKA, G. (1980): «Recent therapeutic events: Cimetidine and PUVA». *Acta Dermatovenereol. (Stock.)* (Suppl.). **92**:117.
- (402) RAJKA, G. (1982): «Atopic Dermatitis». Communication 16th World Congress of Dermatology, Tokio, 22-23 May.
- (403) RAMSAY, C. (1969): «Vascular changes accompanying White dermatographism and delayed blanch in atopic dermatitis». *Brit. J. Derm.* **81**:37.
- (404) RATNDER, P. H.; DAVIS, S. H.; RODRIGUEZ, L. M.; DEVILLEZ, R. L. and KNIKER, N. T. (1984): «The efficacy of votary elimination diet and of oral cromolyar in the management and prevention of atopic eczema». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (405) REED, W. B.; KIERLAND, R. R.; CODE, C. F. (1958): «Vascular reactions in chronically inflamed skin I. Mechanical stimuli to the skin inhibition of white dermatographism». *Arch. Derm.* **77**:81.
- (406) REED, W. B.; LOPEZ, D. A.; LANDING, B. (1970): «Clinical spectrum of anhidrotic ectodermal dysplasia». *Arch. Derm.* **102**:134.
- (407) REED, C. E. (1971): «Beta-blockade and allergy. A progress report». In New Concepts in Allergy and Clinical Immunology. Ed. by U. Serafin, A. W. Frankland, C. Malaga, J. M. Jamar, Amsterdam. Excerpta Médica. **104**:112.
- (408) REED, C. E.; BUSSE, W. W. and LEE, T. P. (1976): «Adrenergic mechanisms and the adenylyl cyclase system in atopic dermatitis». *J. Invest. Dermatol.* **67**:333.
- (409) RICCI, M.; ROMAGNANI, S.; DEL PRETTE, G. and MAGGI, E. (1984): «Advances in the understanding of mechanisms responsible for IgE hyperproduction in atopy by the application of in vitro models». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (410) RICO, M. A.; ALONSO, E.; LASO, M. T. y OJEDA, J. A. (1980): «Evidencia de atopía en dermatitis atópica I». *Allergol. Immunopathol. Suppl. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov.* p. 197.
- (411) RIMBAUD, P.; MEYNADIER, J.; ROBINET-LEVY, M.; GUILHOU, J. J. and ELHARAR, E. (1973): «Les immunoglobulines E dans diverses dermatoses». *Bull. Soc. Franc. Derm. Syph.* **80**:474.
- (412) RING, J. (1978): «Zyklisches Adenosin 3-5-Monophosphat (c-AMP) und Allergie». *Hautarzt.* **29**:625.
- (413) RING, J.; SENTER, T.; ARROYAVE, C. M.; CORNELL, R. and TAN, E. M. (1978): «Role of complement and histamine in atopic dermatitis». *Clin. Res.* **26**:210.
- (414) RING, J.; SENTER, T.; CORNELL, R. C.; ARROYANE, M. and TAN, E. M. (1978): «Complement and immunoglobulin deposits in the skin of patients with atopic dermatitis». *Brit. J. Derm.* **98**:495.



- (415) RING, J. (1979): «Atopic dermatitis: a disease of general vasoactive mediator regulation». Int. Archs. Allergy appl. Immun. **59**:233.
- (416) RING, J. and O'CONNOR, R. (1979): «In vitro histamine and serotonin release studies in atopic dermatitis». Int. Archs. Allergy appl. Immunol. **58**:322.
- (417) RING, J.; SENTER, T.; CORNELL, R. C.; ARROYAVE, C. M. and TAN, E. M. (1979): «Plasma complement and histamine changes in atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **100**:521.
- (418) RING, J.; MATHISON, D. A. and O'CONNOR, R. (1981): «In vitro cyclic nucleotide responsiveness of leukocytes and platelets in patients suffering from atopic dermatitis». Int. Archs. Allergy appl. Immunol. **65**:1.
- (419) ROBERTS, D. L. L. (1984): «House dust mite avoidance and atopic dermatitis». Brit. J. Derm. **110**:735.
- (420) ROBINSON, G. A.; BUTCHER, R. W. and SUTHERLAND, E. W. (1967): «Adenyl cyclase as an adrenergic receptor». An. N. Y. Acad. Sci. **139**:703.
- (421) ROCKLIN, R. E.; BRIARD, D. J.; GUPTA, S.; GOOD, R. A.; MELMON, K. L. (1980): «Characterization of the human blood lymphocytes that produce a histamine induced suppressor factor (HSF)». Cell. Immunol. **51**:226.
- (422) ROCKLIN, R. E.; KISENS, I. and MATLOFF, A. (1982): «Abnormal immunoregulation in atopic patients». In Regulation of the immune response 8th Int. Convoc. Immunol. Amherst. N. Y. p. 309.
- (423) ROCKLIN, R. E. (1981): «Antigen-specific suppressor cells in human disease». Immunology Series n° 14, Marcel Dekker. New York.
- (424) ROGGE, J. L. and HANIFIN, J. M. (1976): «Immunodeficiencies in severe atopic dermatitis». Arch. Derm. **112**:1391.
- (425) ROGGE, J. L. and HANIFIN, J. M. (1976): «Depressed leukocyte chemotaxis and lymphocyte transformation in severe atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **66**:275.
- (426) ROITT, I. M. (1978): «Las inmunoglobulinas». En Inmunología Esencial, 3ª ed. Ed. Jims, Barcelona, cap. 2, p. 21.
- (427) ROMAGNANI, S.; LAZAVECCHIA, A.; DEL PRETE, G. F. and MAGGI, E. (1984): «Demonstration of circulatory IgE forming cell precursors by the use of an alloreactive helper T cell clone». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (428) ROSENBERG, E. B.; POLMAR, S. H. and WHALEN, G. E. (1971): «Increased circulating IgE in trichinosis». Ann. Intern. Med. **75**:575.
- (429) ROSTENBERG, A. and SOLOMON, L. M. (1968): «Infantile eczema and systemic disease». Arch. Derm. **98**:41.
- (430) ROSTENBERG, A. and SULZBERGER, M. B. (1937): «Some results of patch test». Arch. Derm. **35**:433.
- (431) ROTH, H. L. and KIERLAND, R. P. (1964): «The natural history of atopic dermatitis: a 20 year follow-up study». Arch. Derm. **89**:209.
- (432) RUBIO SOTES, M.; MARTINEZ MOLERO, M.; GURBINDO GUTIERREZ, M.; HERRERO LOPEZ, M.; DIEZ GOMEZ, M. y ORTEGA NUÑEZ, A. (1980): «Etiología y tratamiento de la Dermatitis Atópica». Allergol. Immunopathol. Supp. VII». XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 149.
- (433) RUOHO, A. E.; DE CLERQUE, J. L. and BUSSE, W. W. (1980): «Characterization of granulocyte beta-adrenergic receptors in atopic eczema». J. Allergy Clin. Immunol. **66**:46.
- (434) RUZICKA, T. and GLUCK, S. (1979): «Skin content and enzymatic degradation of histamine in atopic dermatitis». Seventh Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologisch Forschung (ADF). Innsbruck, p. 196.
- (435) RUZICKA, T.; SIMMET, T.; PESKAR, B. A. y BRAUN-FALCO, O. (1984): «Los leucotrienos en la piel de la Dermatitis Atópica». Lancet (ed. esp.). **4**:439.
- (436) SAFKO, M. J.; CHAN, S. H.; COOPER, K. D. and HANIFIN, J. M. (1981): «Heterologous desensitization of leukocytes: a possible mechanism of beta adrenergic blockade in atopic dermatitis». J. Allergy Clin. Immunol. **68**:218.
- (437) SAINT-PIERRE, J. P. (1972): «La dermite atopique». La Vie Médical and Canada française. **1**:341.
- (438) SALO, O. (1983): «Tratamiento de la dermatitis atópica y seborreica con fototerapia selectiva UV y PUV A». Dermatologische Monatsschifte. **169**:371.
- (439) SANO, Y.; KROKOS, K.; CHENG, J. B.; BEWTRA, A. and TOWNLEY, R. (1981): «Comparison of alpha and beta adrenergic receptors in asthmatics and controls. Identification and characterization of alpha-adrenergic receptors in human lymphocytes». Clin. Res. **29**:172A.
- (440) SAXON, A.; MORROW, C. and STEVENS, R. H. (1980): «Subpopulations of circulating B cells and regulatory T cells involved in vitro IgE production in atopic patients with elevated serum IgE». J. Clin. Invest. **65**:1457.
- (441) SCHEIDEGGER, J. P. (1966): «Acetylcholinesterasegehalt normaler und neurodermitischer Haut». Arch. Klin. Exp. Dermatol. **226**:265.
- (442) SCHNYDER, U. W. and BORELLI, S. (1957): «Neurodermitis constitutionalis sive atopica I. Teil: Nomenklatur Klinische symptomatologie». In Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten.



Ergänzungswerk, Band II/I Entzündliche Dermatosen I (ed. by G. Miescher and H. Storck), Springer Berlin, p. 228.

- (443) SCHNYDER, U. W. and BORELLI, S. (1957): «*Neurodermitis constitutionalis sive atopica II. Teil: Etiologie, Pathophysiologie, Pathogenese Therapie*». In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk, Band II/I Entzündliche Dermatosen I (ed. by G. Miescher and H. Storck) Springer Berlin, p. 254.
- (444) SCHOPF, E.; BOHRINGER, D. (1974): «*Zell-remittelte Immunität bei Neurodermitis atopica*». Hautarzt. **25**:420.
- (445) SCHOPF, E.; KAPP, A. and KIM, C. W. (1978): «*T-cell function in atopic dermatitis controlled examination of concanavalin-A dose-response relations in cultured lymphocytes*». Arch. Derm. Res. **262**:37.
- (446) SCHULTZ, H. and ZACHARIAS, H. (1972): «*The t rafuril test in recurrent juvenile eczema of hands and feet*». Acta Dermatovenereol. **54**:398.
- (447) SCHUSTER, D. L.; PIERSON, D. L.; BONGIOVANNI, B. and LEVINSON, A. I. (1979): «*Suppressor cell function in atopic dermatitis associated with elevated immunoglobulin E*». J. Allergy Clin. Immunol. **64**:139.
- (448) SCHUSTER, D. L.; BONGIOVANNI, B. A.; PIERSON, D. L.; BARBARO, J. F.; WONG, D. T. and LEVINSON, A. I. (1980): «*Selective deficiency of a T cell subpopulation in active atopic dermatitis*». J. Immunol. **124**:1662.
- (449) SCOTT, A. (1962): «*Acetylcholine in normal and diseased skin*». Brit. J. Derm. **74**:317.
- (450) SECHER, L.; SVEJGAARD, E. and HANSEN, G. S. (1977): «*T and B lymphocytes in contact and atopic dermatitis*». Brit. J. Derm. **97**:537.
- (451) SEEBACHER, C. und HEIDENBLUTH, I. (1977): «*Spontantransformation im LTT bei atopisch-endogenem Ekzem und andersen Allergodermien*». Allergie u. Immunol. **23**:255.
- (452) SHAKIB, F.; McLAUGHLAN, P.; STANWORTH, D. R.; SMITH, E. and FAIRBURN, E. (1977): «*Elevated serum IgE and IgG<sub>4</sub> in patients with atopic dermatitis*». Brit. J. Derm. **97**:59.
- (453) SHELLEY, W. B. and JUHLIN, L. (1961): «*New test for detecting anaphylactic sensitivity: basophil reactin*». Nature. **191**:1055.
- (454) SIMON, F. (1949): «*Allergy to human dander in infantile eczema*». Prog. Allergy. **2**:2246.
- (455) SIMON, R. A.; STEVENSON, D. D.; ARROYAVE, C. M. and TAN, E. M. (1977): «*The relationship of plasma histamine to the activity of bronchial asthma*». J. Allergy Clin. Immunol. **60**:313.
- (456) SMITH, J. W. and PARKER, C. W. (1970): «*The responsiveness of leukocyte cyclic AMP to adrenergic agents in patients with asthma*». (abstr.). J. Lab. Clin. Med. **76**:993.
- (457) SNYDERMAN, R.; ROGERS, E. and BUCKLEY, R. H. (1977): «*Abnormalities of leukotaxis in atopic dermatitis*». J. Allergy Clin. Immunol. **60**:121.
- (458) SOLINGER, A.; BERNSTEIN, I. L. and GLUEK, H. I. (1973): «*The effects of epinephrine on platelet aggregation in normal and atopic subjects*». J. Allergy Clin. Immunol. **51**:20.
- (459) SOLOMON, L. M. and NADLER, N. J. (1967): «*Radioautography of noradrenaline in atopic dermatitis*». Can. Med. Assoc. J. **96**:1147.
- (460) SOLOMON, L. M.; JUHLIN, L. and KIRCHENBAUM, M. S. (1968): «*Prostaglandin on cutaneous vasculature*». J. Invest. Derm. **51**:280.
- (461) SOLOMON, S. L. and TELNER, E. (1966): «*Eruptive molluscum contagiosum in atopic dermatitis*». Can. Med. Assoc. J. **95**:978.
- (462) SOLOMON, L. M. and WENTZEL, H. E. (1963): «*Plasma catecholamine in atopic dermatitis*». J. Invest. Derm. **41**:401.
- (463) SOLOMON, L. M. and WENTZEL, H. E. and TULSKYT, E. (1964): «*The physiological disposition of 14-norepinephrine in patients with atopic dermatitis and other dermatoses*». J. Invest. Derm. **43**:193.
- (464) SOPPI, E.; VIANDER, M.; SOPPI, A. M. and JANSEN, C. T. (1982): «*Cellular mediated immunity in non-treated atopic dermatitis and in atopic dermatitis treated with PUVA*». J. Invest. Derm. **79**:213.
- (465) SPIEGELBERG, H. L.; THOMPSON, L. F. and BUCKLEY, R. H. (1984): «*IgE Fc receptor positive lymphocytes in patients with atopic disease and the hyper-IgE Syndrome*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (466) SRAMEKOVA, E. (1978): «*Význam histaminového kožného testu pri alergodermiách detského veku*». Bratisl. lek. Listy. **69**:241.
- (467) STINGL, G.; GAZZE, L. A.; CZARNECKI, N. and WOLF, K. (1979): «*Suppressor cell defect in atopic dermatitis patients*». Seventh Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologisch forschung (ADF), Innsbruck, p. 119.
- (468) STOBO, J.; PAUL, S.; VAN SCOY, R. E. and HERMANS, P. E. (1976): «*Suppressor thymus-derived lymphocytes in fungal infection*». J. Clin. Invest. **57**:319.
- (469) STONE, S. P.; MULLER, S. A.; GLEICH, G. J. and MINN, R. (1973): «*IgE levels in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **108**:806.
- (470) STONE, S. P.; GLEICH, G. J. and MULLER, S. A. (1976): «*Atopic dermatitis and IgE*». Arch. Derm. **112**:1254.



- (471) STRANNEGARD, I. L. and STRANNEGARD, O. (1977): «Increased sensitivity of lymphocytes from atopic individuals to histamine-induced suppression». Scand. J. Immunol. **6**:1225.
- (472) STRANNEGARD, O. and STRANNEGARD, I. L. (1978): «T-lymphocyte numbers and function in human IgE-mediated allergy». Immunol. Rev. **41**:149.
- (473) STRANNEGARD, I. L.; LINDHOLM, L. and STRANNEGARD, O. (1976): «T-lymphocytes in atopic children». Int. Arch. Allergy appl. Immunol. **50**:684.
- (474) STRAUSS, J. S. and KLIGMAN, A. (1957): «The relationship of atopic allergy and dermatitis». Arch. Derm. **75**:806.
- (475) STUKOVSKY, R.; KARASOVA, M.; PAGACOVA, E.; DURIKOVA, M.; DEBER, M. (1979): «Kvantitatívne hodnoty digitálnych dermatoglyfov pri atopickom eczému». Bratisl. lek. Listy. **72**:521.
- (476) SUTHERLAND, E. W.; OYE, I. and BUTCHER, R. W. (1965): «Action of epinephrine and the role of adenylyl cyclase system in hormone action». Recent. Prog. Hormone Res. **21**:623.
- (477) SUTHERLAND, E. W. and ROBISON, G. A. (1966): «The role of cyclic 3'-5' AMPc in response to catecholamines and other hormones». Pharmacol. Rev. **18**:145.
- (478) SUTHERLAND, E. W.; ROBINSON, G. A. and BUTCHER, R. W. (1968): «Some aspects of the biological role of adenosine 3'5' monophosphate (cyclic AMP)». Circulation. **37**:279.
- (479) SULZBERGER, M. B. y WOLF, J. (1947): «Dermatitis Atópica». En *Terapéutica Dermatológica*, cap. IV, Springfield, Charles thomas Publisher, p. 157.
- (480) SULZBERGER, M. B. (1940): «Dermatologic Allergy». Springfield Ill. Charles C. Thomas Publisher, p. 175.
- (481) SULZBERGER, M. B. (1971): «Atopic Dermatitis». In *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick, Arndt, Clark, Eisen, Van Scott, Vaughan. Edt. Mc. Graw-Hill, New York, pp. 680 y 1264.
- (482) SZENTIVANYI, A. (1968): «The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma». J. Allergy. **42**:203.
- (483) SZENTIVANYI, A.; HEIM, O.; SCHULTZ, P. and SZENTIVANYI, J. (1980): «Adrenoceptor binding studies with <sup>3</sup>H (dihydroalprenolol) and <sup>3</sup>H (dihydroergocryptine) on membranes of lymphocytes from patients with atopic disease». Arch. Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock.). **92**:19.
- (484) TADA, T.; ISHIZAKA, K. (1970): «Distribution of the IgE forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey». J. Immunol. **104**:377.
- (485) TADA, T.; OKUMURA, K. and TANIGUCHI, M. (1973): «Cellular and humoral controls of reaginic antibody synthesis in the rat». In *Mechanisms in allergy*, Goodfriend, L.; Sehon, A. H.; Orange, R. P. edit. New York, Marcel Dekker Inc. p. 43.
- (486) TAKENATA, T.; OKUDA, M.; KUBO, K. and UDA, H. (1975): «Studies on the relationship among eosinophilia, serum IgE and tissue mastocytes». Clin. Allergy. **5**:175.
- (487) TAN, E. M. (1976): «Immunopathology and pathogenesis of cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus». J. Invest. Derm. **67**:360.
- (488) TANIGUCHI, K. and SASAKI, S. (1984): «Serum IgE in maternal umbilical and newborn bloods and those values six years later-relation between serum IgE levels and incidence of allergic diseases». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (489) TAYLOR, B.; NORMAN, A. P.; ORGEL, H. A.; STOKES, C. R.; TURNER, M. W. and SOOTHILL, J. F. (1973): «Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy». Lancet. **2**:111.
- (490) TEREZHALMI, G. T.; TYLER, M. T. and ROSS, G. R. (1979): «Eczema herpeticum: atopic dermatitis complicated by primary herpetic gingivostomatitis». Oral Surg. **48**:513.
- (491) THESTRUP-PEDERSEN, K.; ELLEGAARD, J.; THULIN, H. (1977): «PPD and mitogen responsiveness of lymphocytes from patients with atopic dermatitis». Clin. Exp. Immunol. **27**:118.
- (492) THIVOLET, J.; FAURE, M. et JEUNE, R. (1980): «Déficit du chimiotactisme avec augmentation du taux des IgE circulantes». Fisons information service Lymphocytes et immuno-allergologie. Journées d'étude Hôtel Nikko/14 mars; Hôpital Pasteur/15 mars, p. 10.
- (493) THOMSON, J. (1976): «HLA antigens and atopic features in steroid responsive nephrotic syndrome of childhood». Lancet. **2**:187.
- (494) THULIN, H.; HANIFIN, J. M. and BRYANT, R. (1980): «Leukocyte adherence in atopic dermatitis: diminished responses to histamine and isoproterenol». Acta Dermatovenereol. (Stock). **60**:235.
- (495) TIEMPOS MEDICOS: Editorial. (1983): «Eczema atópico del lactante». Segundo número de julio, especial verano, nº 242, p. 11.
- (496) TIPS, R. L. (1954): «A study of the inheritance of atopic hypersensitivity in man». Am. J. Hum. Genet. **6**:328.
- (497) TOORENBERGEN, A. W. and DIEGES, P. H. (1984): «IgE against coriander and other spices». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (498) TORRAS ENRIQUEZ, H. (1983): «Fototerapia». Medicina, p. 3446.
- (499) TROMPETER, R. S.; BARRAT, T. M.; KAY, R.; TURNER, M. W. and SOOTHILL, J. F. (1980): «HLA atopy and cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome in the infant». Kidney International. **17**:583.
- (500) TURNER, K. J. and HOLT, P. G. (1984): «Longitudinal study of regulatory IgE T-cell function in



- human atopic*. International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (501) UEHARA, M. (1977): «*Atopic dermatitis and tuberculin reactivity*». Arch. Derm. **113**:1226.
  - (502) UEHARA, M. (1980): «*Prurigo reaction in atopic dermatitis*». Acta Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock). **92**:109.
  - (503) UEHARA, M. (1981): «*Infraorbital fold in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **117**:627.
  - (504) UEHARA, M. (1982): «*Reduced histamine reaction in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **118**:224.
  - (505) UEHARA, M. and OFUJI, S. (1977): «*Abnormal vascular reactions in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **113**:627.
  - (506) UEHARA, M. and OFUJI, S. (1977): «*Suppressed cell-mediated immunity associated with eczematous inflammation*». Acta Dermatovenereol. (Stock). **57**:137.
  - (507) UEHARA, M. and OFUJI, S. (1978): «*Delayed blanch reaction in atopic dermatitis*». (Letter to Editor). Arch. Derm. **114**:1098.
  - (508) UEHARA, M. and MIYAUCHI, H. (1984): «*The morphologic characteristics of dry skin in atopic dermatitis*». Arch. Derm. **120**:1186.
  - (509) UEHARA, M. and OFUJI, S. (1983): «*Dermatitis atópica, discusión de teorías acerca de su patogénesis*». J. Dermatol. **7**:231.
  - (510) UGAZIO, A. G.; PLEBANI, A.; MONAFO, V. (1984): «*Role of IgE in the pathogenesis of milk technique*». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
  - (511) UKABAM, S. O.; MANN, R. J. and COOPER, B. T. (1984): «*Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema*». Brit. J. Derm. **110**:649.
  - (512) UNO, H. and HANIFIN, J. M. (1980): «*Langerhans cells in acute and chronic epidermal lesions of atopic dermatitis observed by L-dopahistofluorescence glycol methacrylate thin section and electron microscopy*». J. Invest. Derm. **75**:52.
  - (513) VALVERDE, E.; VICH, J. M.; HUGUET, J.; GARCIA-CALDERON, J. V. and GARCIA-CALDERON, P. A. (1983): «*An in vitro study of lymphocytes in patients with atopic dermatitis*». Clin. Allergy. **13**:81.
  - (514) VARELZIDIS, A.; WILSON, A. B.; MEARA, R. H. and TURK, J. L. (1966): «*Inmunoglobulin levels in atopic eczema*». Brit. Med. J. **2**:925.
  - (515) VENTER, J. C.; FRASER, C. M. and HARRISON, L. C. (1980): «*Auto antibodies to beta<sub>2</sub>-adrenergic receptors: A possible cause of adrenergic hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma*». Science. **207**:1361.
  - (516) VICKERS, C. F. H. (1970): «*Factors influencing the prognosis of infantile eczema*». Brit. Assoc. Dermatol. Sheffield.
  - (517) VICKERS, C. F. H. (1980): «*The natural history of atopic eczema*». Acta Dermatovenereol. (Suppl.) (Stock). **92**:113.
  - (518) VOGEL, P. G. and BECKMANN, H. (1976): «*Psychotherapie und Psychopharmakotherapie in der Dermatologie. Psychotherapeutische Aspekte und Indikationsstellung*». Hautarzt. **27**:519.
  - (519) VOORHEES, J. J. and DUELL, E. A. (1975): «*Imbalanced cyclic AMP, cyclic GMP levels in psoriasis*». Adv. Cyclic Nucleot. Res. **5**:735.
  - (520) VOORHOST, B. (1977): «*The human dander atopy I. The prototype of auto-atopy*». Ann. Allergy. **39**:205.
  - (521) WAHLBERG, J. E. and SKOG, E. (1971): «*Nickel allergy and atopy. Threshold nickel sensitivity and immunoglobulin E determinations*». Brit. J. Derm. **85**:97.
  - (522) WAHLBERG, J. E. (1976): «*Inmunoglobulin E, atopy and nickel allergy*». Cutis (ed. esp.). **2**:323.
  - (523) WALKER, R. B. and WARIN, R. P. (1956): «*Incidence of eczema in early childhood*». Brit. J. Derm. **68**:182.
  - (524) WALSH, W. E. (1975): «*Food allergy in atopic dermatitis*». Minnesota Med. **4**:310.
  - (525) WALSH, W. F. (1979): «*Atopic Dermatitis*». Minnesota Med. **62**:637.
  - (526) WALTER, H.; BRACHTEL, R. and HILLING, M. (1977): «*Sterase D phenotypes in psoriasis vulgaris, atopic diseases and healthy controls*». Hum. Hered. **27**:377.
  - (527) WANG, S. R. and ZEIMAN, B. (1978): «*Histamine suppression of human lymphocyte responses to mitogens*». Cell. Immunol. **36**:28.
  - (528) WARNER, J. D.; PRICE, J. F.; SOOTHILL, J. F. and HEY, E. N. (1978): «*Controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma*». Lancet. **2**:912.
  - (529) WANDORFF, J. A. (1970): «*The response of the sweat glands to acetylcholine in atopic subjects*». Brit. J. Derm. **83**:306.
  - (530) WECK, A. L. and BLUMENTHAL, M. N. (1977): «*HLA and allergy*». S. Karger, A. G., Basel.
  - (531) WEST, J. R.; JOHNSON, L. A. and WINKELMANN, R. K. (1962): «*Delayed blanch phenomenon in atopic individuals without dermatitis*». Arch. Derm. **85**:227.
  - (532) WESTON, W. L. and HUFF, J. C. (1976): «*Atopic dermatitis etiology and pathogenesis*». Pediat. Ann. **5**:759.
  - (533) WHITE, L. W. and SCHWARTZ, H. J. (1972): «*Asthma as metabolic disorder: defective cyclic AMP response to epinephrine*». (abstr.). Clin. Res. **20**:804.
  - (534) WHITFIELD, A. (1921): «*Some points in the etiology of skin diseases*». Lancet. **2**:122.



- (535) WHITFIELD, A. (1938): «On the white reaction (white line) in dermatology». Brit. J. Derm. **50**:71.
- (536) WILSON, C. W. M.; LOH, H. and WATTERS, K. (1975): «Vitamin C, metabolism and atopic allergy». Clin. Allergy. **5**:317.
- (537) WILLIAMS, D. H. (1938): «Skin temperature reaction to histamine in atopic dermatitis». J. Invest. Derm. **1**:119.
- (538) WILLIAMS, R. C.; GRIFFITHS, R. W.; EMMONS, J. D. and FIELD, R. C. (1972): «Naturally occurring human antiglobulins with specificity for lambda EC». J. Clin. Invest. **51**:955.
- (539) WINKELMANN, R. K. (1966): «Nonallergic factors in atopic dermatitis». J. Allergy. **37**:29.
- (540) WINKELMANN, R. K. (1971): «Molecular inflammation of the skin». J. Invest. Derm. **57**:197.
- (541) WINKELMANN, R. K. and RAIKA, G. (1983): «Atopic dermatitis and Hodgkin's disease». Acta Dermatovenereol. (Stock). **63**:176.
- (532) WISE, F. and SULZBERGER, M. B. (1933): «Neurodermatitis and lichenification». Editorial comment on Ormsby O. S., Penn. Med. J. **36**:231.
- (543) WOOD, C. B. S. and OLIVER, J. (1972): «Serum IgE in asthmatic children». Arch. Dis. Child. **47**:890.
- (544) WUTHRICH, B.; STORCK, H.; GROB, P. and SCHWARTZ-SPECK, M. (1972): «Zür Immunopathologic der Neurodermitis». Arch. Derm. Fors. **244**:327.
- (545) WUTHRICH, B. (1975): «Zür Immunopathologie der Neurodermitis Constitutionalis». Hans Huber, Bern.
- (546) WUTHRICH, B. (1978): «Serum IgE in atopic dermatitis». Clin. Allergy. **8**:241.
- (547) WUTHRICH, B.; BENZ, A. and SKVARIN, F. (1984): «Niveles de IgE e IgG en niños con dermatitis atópica». Dermatológica. **166**:229.
- (548) WUTHRICH, B.; SCHUDEL, P. (1983): «Die Neurodermitis atopica nach dem Klinkindesalter. Eine Katamnestische Untersuchung an hand von 121 Fällen». Z. Hautkr. **58**:1013.
- (549) YATES, V. M.; KERR, R. E. I. and MACKIE, R. M. (1983): «Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis-clinical features». Brit. J. Derm. **108**:633.
- (550) YAMAMOTO, K. (1975): «Immunoglobulin, complement and fibrinolytic enzyme system in atopic dermatitis». Mod. Prob. Paed. **17**:130.
- (551) ZAMBRANO, A. (1980): «Manifestaciones y fases clinicas de la dermatitis atópica». Allergol. Immunopathol. Supp. VII. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunopatología Clínica. Palma de Mallorca 13-15 nov. p. 167.
- (552) ZANUSSI, C.; MIADONNA, A.; MANINI, A. (1984): «Effect of different type of feeding on the development of allergy in newborns with both atopic parents». International Symposium on Prevention of Allergic Diseases. Florence. June 24-27, abstracts book. Italy.
- (553) ZAYNOUM, S. T.; AFTIMOS, B. G.; TENEKJIAN, K. K.; BAHUTH, N. and KURBAN, A. K. (1983): «Extensive pityriasis alba: A histological histochemical and ultrastructural study». Brit. J. Derm. **108**:83.











